



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 92

№ 8. 2020

CONSILIUM
MEDICUM



ДЕКСИЛАНТ®

декслансопразол



ДЕКСИЛАНТ® – ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ ЛЮБОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ¹⁻⁸

- ✓ **Контроль симптомов 24 часа,**
в том числе и ночью¹⁻⁵
- ✓ **Низкий риск рецидивов изжоги^{6,7}**
- ✓ **Высокий показатель излечения**
эрозивного эзофагита – в **93% случаев³**
- ✓ **Улучшение качества жизни и качества сна**
у пациентов с ГЭРБ²



1. Fass R, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 29, 1261–1272. 2. Fass R, et al. The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. Am J Gastroenterol. 2011;106(3):421–31. 3. Metz DC, et al. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:742–54. 4. Peura D.A. et al. Distinguishing the impact of dexlansoprazole on heartburn vs. regurgitation in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 1303–1311. 5. Metz DC, et al. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:742–54. 6. Fass R, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:247–53. 7. Metz D.C. et al. Withdrawing PPI Therapy After Healing Esophagitis Does Not Worsen Symptoms or Cause Persistent Hypergastrinemia: Analysis of Dexlansoprazole MR Clinical Trial Data. Am J Gastroenterol 2011; 106:1953–1960; doi: 10.1038/ajg.2011.220; published online 16 August 2011. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дексилант®, капсулы с модифицированным высвобождением, 40 мг от 30.08.2018. Рег. уд. № ЛП-002477 от 26.05.2014.

Сокращения: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции.

Торговое название: Дексилант®. **Активное действующее вещество:** декслансопразол. **Лекарственная форма и дозировка:** капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг. **Показания к применению:** Дексилант® предназначен для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет по следующим показаниям: лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести; поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги; симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ. **Способ применения и дозы:** внутрь, капсулу принимают целиком вне зависимости от приема пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из нее гранулы в столовую ложку и смешать их с яблочным пюре; затем немедленно, не разжевывая, проглотить. **Лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести.** Для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет: Рекомендуемой дозой является 60 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – 8 недель. **Поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги.** Взрослые: Рекомендуемой дозой является 30 мг 1 раз в сутки. В проведенных исследованиях курс лечения составлял до 6 месяцев. Пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени рекомендуемой дозой является 60 мг 1 раз в сутки. В проведенных исследованиях курс лечения составлял до 6 месяцев. Подростки от 12 лет: Рекомендуемой дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Продолжительность курса лечения определяется врачом. **Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ.** Для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет: Рекомендуемой дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. Противопоказания к применению:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, совместное применение с ингибиторами протеза В12, абсорбция которых зависит от pH среды желудка (таких как атазанавир, нефпазавир), из-за значительного уменьшения их биодоступности, возраст до 12 лет, беременность, период лактации. Препарат содержит сахарозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** перед началом лечения декслансопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** RU/DEXDR/1018/0046 от 03.10.2018

Дата выхода рекламы: март 2020 г.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва,
ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11;
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru



журнал
«Терапевтический архив»

***На XIII Международной
профессиональной выставке «ПРЕССА»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»***

«Терапевтический архив» —
научно-практический
рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

“Terapevtičeskij arhiv” (Therapeutic Archive)
is a monthly peer-reviewed medical Journal.
Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных ба-
зах данных и информационно-справочных изданиях:
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования),
Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS
Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of
Science Core Collection (Science Citation Index Expand-
ed), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EMBASE,
Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Терапевтический архив» включен в Перечень веду-
щих рецензируемых научных журналов и изданий, вы-
пускаемых в Российской Федерации, в которых реко-
мендована публикация основных результатов диссер-
тационных исследований на соискание ученых степе-
ней доктора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

CONSILIUM
MEDICUM

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
u.zholudeva@conmed.ru

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4



объединённая
редакция

По вопросам публикаций:
therarchive@hmpm.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание реклам-
ных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать
с мнением редакции. К публикации принимаются только
статьи, подготовленные в соответствии с правилами для ав-
торов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают
условия договора публичной оферты. С правилами для ав-
торов и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведе-
ние материалов, опубликованных в журнале, допускается
только с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 – для индивидуальных подписчиков
Подписано в печать 21.08.2020
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 5000 экз.
Свободная цена.

Адрес типографии: ООО «Типография Сити Принт»
143441, Московская область, п/о Путилково,
ул. 69 км МКАД, ООК ЗАО «Гринвуд», стр. 19, оф. 32

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 92

8.2020

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН «Терапевтический архив»
награжден медалью С.П. Боткина

Вопросы лечения

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.И. ПОКРОВСКИЙ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),
Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск), А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск),
Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),
В.В. ЧЕРНИН (Тверь), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

**И.В. Маев, А.В. Шпектор, Е.Ю. Васильева,
В.Н. Манчуров, Д.Н. Андреев**

Новая коронавирусная инфекция COVID-19:
экстрапульмональные проявления

4

**I.V. Maev, A.V. Shpektor, E.Yu. Vasilyeva, V.N. Manchurov,
D.N. Andreev**

Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary
manifestations

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

**Т.И. ИONOва, Т.П. Никитина, Е.А. Маевская,
Н.В. Черемушкина, Р.И. Шабуров, Ю.А. Кучерявый,
И.В. Маев**

Разработка русской версии опросника для оценки качества
жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной
болезнью – GERD-HRQL

12

**T.I. Ionova, T.P. Nikitina, E.A. Mayevskaya,
N.V. Cheremushkina, R.I. Shaburov, Yu.A. Kucheryavyy,
I.V. Maev**

Development of the Russian version of quality of life
questionnaire in patients with GERD – GERD-HRQL

**О.Н. Минускин, И.В. Зверков, Н.В. Львова,
Ю.С. Скибина, В.С. Иневатова**

Хронический гастрит: современное состояние проблемы

18

**O.N. Minushkin, I.V. Zverkov, N.V. Lvova,
Yu.S. Skibina, V.S. Inevatova**

Chronic gastritis: modern state of the problem

**И.В. Маев, Д.Н. Андреев, В.М. Говорун, Е.Н. Ильина,
Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян, Е.В. Мельникова,
О.В. Зайратьянц, Т.В. Парфенова, Л.В. Дзеджеца,
Н.В. Кириллова, Е.А. Маевская, А.К. Фоменко,
Е.Г. Лобанова, А.В. Заборовский, К.А. Крюков**
Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*
в европейской части Российской Федерации:
первые результаты

24

**I.V. Maev, D.N. Andreev, V.M. Govorun, E.N. Ilina,
Yu.A. Kucheryavyy, T.S. Oganessian, E.V. Melnikova,
O.V. Zayratyants, T.V. Parfenova, L.V. Dzhedzheia,
N.V. Kirillova, E.A. Maevskaya, A.K. Fomenko,
E.G. Lobanova, A.V. Zaborovskii, K.A. Kriukov**
Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the European
part of the Russian Federation: first results

Н.А. Черкащенко, М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец

Клинические проявления коморбидного течения
желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой
болезни печени

29

N.A. Cherkashchenko, M.A. Livzan, T.S. Krolevets
Clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty
liver disease and gallstone disease

**А.А. Чернов, Е.Б. Клейменова, Д.А. Сычев,
Л.П. Яшина, М.Д. Нигматкулова, В.А. Отделенов,
С.А. Паюшчик**

Результаты внедрения автоматизированной системы
поддержки принятия решения по назначению
антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий

37

**A.A. Chernov, E.B. Kleymenova, D.A. Sychev,
L.P. Yashina, M.D. Nigmatkulova, V.A. Otdelenov,
S.A. Payushchik**

Results of decision support system implementation
for prescribing anticoagulants to patients with atrial
fibrillation in hospital

**К.Б. Мирзаев, Д.С. Федоринов, К.А. Акмалова,
Ш.П. Абдуллаев, А.А. Качанова, Ж.А. Созаева,
Е.А. Гришина, Г.Н. Шувев, Е.Ю. Китаева, В.В. Шпрах,
С.Ш. Сулейманов, Л.З. Болиева, М.С.-Х. Созаева,
С.М. Жучкова, Н.Е. Гималдинова, Е.Э. Сидукова,
И.С. Бурашникова, А.А. Шикалева, К.Г. Забудская,
Д.А. Сычев**

Анализ носительства клинически значимых аллельных
вариантов генов *TPMT* и *DPYD*, ассоциированных
с ответом на лекарственную терапию
в онкогематологической практике, среди 9 этнических
групп Российской Федерации

43

**K.B. Mirzaev, D.S. Fedorinov, K.A. Akmalova,
Sh.P. Abdullaev, A.A. Kachanova, Zh.A. Sozaeva,
E.A. Grishina, G.N. Shuev, E.Yu. Kitaeva, V.V. Shprakh,
S.Sh. Suleymanov, L.Z. Bolieva, M.S.-H. Sozaeva,
S.M. Zhuchkova, N.E. Gimaldinova, E.E. Sidukova,
I.S. Burashnikova, A.A. Shikaleva, K.G. Zabudskaya,
D.A. Sychev**

Analysis of carrying clinically significant allelic variants
of *TPMT* and *DPYD* genes associated with the response
to drug therapy in cancer practice among 9 ethnic groups
of the Russian Federation

**С.Р. Абдулхаков, Д.С. Бордин, Р.А. Абдулхаков,
Д.Д. Сафина, А.Р. Гиздатуллина, Л.З. Гимадиева,
Г.М. Сафина, А.И. Зиятдинов, А.М. Матурина,
О.Р. Nyssen, Francis Megraud, Colm O'Morain,
Javier P. Gisbert**

Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter
pylori*: особенности диагностики и лечения в Казани

52

**S.R. Abdulkhakov, D.S. Bordin, R.A. Abdulkhakov,
D.D. Safina, A.R. Gizdatullina, L.Z. Gimadiev,
G.M. Safina, A.I. Ziytdinov, A.M. Maturina,
O.P. Nyssen, Francis Megraud, Colm O'Morain,
Javier P. Gisbert**

European Registry on the management of *Helicobacter pylori*
infection: features of diagnosis and treatment in Kazan

Л.И. Буторова, М.Д. Ардатская, М.А. Осадчук, А.Э. Дробышева, Е.А. Загребина, Н.Г. Кадникова, М.А. Калашникова, Е.И. Лукьянова, Л.Н. Павлова, Р.Г. Плавник, Е.В. Саютина, Т.Б. Топчий, С.Н. Трунова, Е.М. Туаева, Н.Ю. Шустова
Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа

В.С. Кропочев, С.В. Морозов, М.А. Ланцева, А.Н. Сасунова, В.И. Пилипенко, В.А. Исаков
Анализ особенностей питания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: результаты пилотного исследования

А.В. Анисонян, Ю.Г. Сандлер, Т.Ю. Хайменова, В.А. Кейян, К.Г. Салиев, Е.С. Сбикина, Е.В. Винницкая
Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени

М.А. Ланцева, А.Н. Сасунова, А.В. Власова, В.С. Кропочев, В.И. Пилипенко, С.В. Морозов, В.А. Исаков
Особенности питания и артериальная гипертензия: есть ли взаимосвязь?

М.В. Синицын, М.В. Калинина, Е.М. Белиловский, А.С. Галстян, М.Н. Решетников, Д.В. Плоткин
Лечение туберкулеза в современных условиях

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, Е.А. Макарова, С.А. Кочеткова
Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы

Н.В. Бакулина, В.И. Симаненков, С.Л. Воробьев, С.В. Тихонов, Н.Б. Лищук, И.Г. Бакулин
Эозинофильный эзофагит и IgG4-связанное поражение пищевода

ОБЗОРЫ

А.С. Трухманов, А.А. Макушина, О.А. Сторонова, Н.Ю. Ивашкина
Диагностика и лечение инфекционного эзофагита у пациентов с иммунодефицитом и иммунокомпетентных лиц

И.Г. Бакулин, Е.Б. Авалуева, Л.С. Орешко, С.И. Ситкин, М.А. Шевяков, М.Ю. Серкова, Е.А. Семенова
Диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника

КОНСЕНСУС

Ю.А. Шельгин, О.Ю. Фоменко, С.В. Морозов, И.В. Маев, Д.Б. Никитюк, Д.В. Аleshин, С.В. Белоусова, М.Г. Бирюкова, Д.С. Бордин, А.В. Веселов, М.Ю. Гвоздев, Л.Х. Индейкина, В.А. Исаков, В.Н. Кашиников, А.М. Кузьминов, Ю.А. Кучерявый, А.Ю. Титов, Е.Д. Федоров
Междисциплинарный консенсус по использованию русскоязычной терминологии методов аноректальной сфинктерометрии и профилометрии

Памяти Андрея Ивановича Воробьева
(01.11.1928–15.06.2020)

60 *L.I. Butorova, M.D. Ardatskaya, M.A. Osadchuk, A.E. Drobysheva, E.A. Zagrebina, N.G. Kadnikova, M.A. Kalashnikova, E.I. Lukianova, L.N. Pavlova, R.G. Plavnik, E.V. Sayutina, T.B. Topchiy, S.N. Trunova, E.M. Tuayeva, N.U. Shustova*
Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge

66 *V.S. Kropochev, S.V. Morozov, M.A. Lantseva, A.N. Sasunova, V.I. Pilipenko, V.A. Isakov*
Food patterns in Russian patients with gastroesophageal reflux disease: the results of pilot comparative study

73 *A.V. Anisonyan, Yu.G. Sandler, T.Yu. Khaimenova, V.A. Keyan, K.G. Saliev, E.S. Sbikina, E.V. Vinnitskaya*
Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: issues of the liver fibrosis diagnostics

79 *M.A. Lantseva, A.N. Sasunova, A.V. Vlasova, V.S. Kropochev, V.I. Pilipenko, S.V. Morozov, V.A. Isakov*
Association of nutritional patterns and arterial hypertension in Russia: does it exist?

86 *M.V. Sinitsyn, M.V. Kalinina, E.M. Belilovskiy, A.S. Galstyan, M.N. Reshetnikov, D.V. Plotkin*
The treatment of tuberculosis under current conditions

CLINICAL NOTES

95 *G.L. Ignatova, V.N. Antonov, E.A. Makarova, S.A. Kochetkova*
Experience of using dupilumab in the treatment of severe asthma

100 *N.V. Bakulina, V.I. Simanenkov, S.L. Vorobyev, S.V. Tikhonov, N.B. Lishchuk, I.G. Bakulin*
The eosinophilic esophagitis and IgG4-related disease involving the esophagus

REVIEWS

108 *A.S. Trukhmanov, A.A. Makushina, O.A. Storonova, N.Yu. Ivashkina*
Evaluation and management of infectious esophagitis in immunocompromised patients and immunocompetent individuals

118 *I.G. Bakulin, E.B. Avalueva, L.S. Oreshko, S.I. Sitkin, M.A. Shevyakov, M.U. Serkova, E.A. Semenova*
Diet therapy for irritable bowel syndrome

CONSENSUS

128 *Yu.A. Shelygin, O.Yu. Fomenko, S.V. Morozov, I.V. Maev, D.B. Nikityuk, D.V. Aleshin, S.V. Belousova, M.G. Biryukova, D.S. Bordin, A.V. Veselov, M.Yu. Gvozdev, L.H. Indeykina, V.A. Isakov, V.N. Kashnikov, A.M. Kuzminov, Yu.A. Kucheryavyy, A.Yu. Titov, E.D. Fedorov*
Interdisciplinary consensus on Russian-language terminology of anorectal sphincterometry and profilometry

136 In memory of Andrey Ivanovich Vorob'ev
(01.11.1928–15.06.2020)

Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления

И.В. Маев, А.В. Шпектор, Е.Ю. Васильева, В.Н. Манчуров, Д.Н. Андреев

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

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в преобладающем большинстве случаев манифестирует респираторными симптомами и лихорадкой, однако у некоторых пациентов могут отмечаться сердечно-сосудистые и гастроэнтерологические проявления. Особенностью клинического синдрома COVID-19 является развитие выраженных иммунопатологических реакций и нарушений гемостаза, ведущее к широкому спектру сердечно-сосудистых осложнений. Течение COVID-19 может осложниться развитием острого инфаркта миокарда, венозных и артериальных тромбозов и тромбозов в различных сосудистых бассейнах, острого повреждения миокарда и миокардита. Среди гастроэнтерологических проявлений наиболее часто выявляются диарея, тошнота или рвота, а также абдоминальная боль. Эти симптомы могут предшествовать появлению респираторных признаков заболевания, а в некоторых случаях выходить на первый план в клинической картине заболевания. Помимо этого, у части больных наблюдаются лабораторные признаки поражения печени (повышение сывороточных трансаминаз). Точный патогенез описанных нарушений продолжает изучаться.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, острый инфаркт миокарда, повреждение миокарда, коагулопатия, тромбоз, острый коронарный синдром, диарея, рвота, абдоминальная боль, потеря аппетита.

Для цитирования: Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 4–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000767

Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations

I.V. Maev, A.V. Shpektor, E.Yu. Vasilyeva, V.N. Manchurov, D.N. Andreev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The novel coronavirus infection COVID-19 in most cases manifests with respiratory symptoms and fever, however, some patients may have cardiovascular and gastroenterological manifestations. A feature of the clinical syndrome of COVID-19 is the development of pronounced immunopathological reactions and disorders of hemostasis, leading to the development of a wide range of cardiovascular complications. The course of COVID-19 may be complicated by the development of acute myocardial infarction, venous and arterial thrombosis and thromboembolism in various vascular pools, the development of acute myocardial damage and myocarditis. Among the gastroenterological manifestations, diarrhea, nausea or vomiting, as well as abdominal pain, are most often detected. These symptoms may precede the appearance of respiratory signs of the disease, and in some cases come to the fore in the clinical picture of the disease. In addition, in some patients there are laboratory signs of liver injury (increased serum transaminases). The exact pathogenesis of the above disorders continues to be studied.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, acute myocardial infarction, myocardial damage, coagulopathy, thrombosis, acute coronary syndrome, diarrhea, vomiting, abdominal pain, loss of appetite.

For citation: Maev I.V., Shpektor A.V., Vasilyeva E.Yu., et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 4–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000767

АПФ 2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
ВРЗ – верхнее референсное значение
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМ – инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОПМ – острое повреждение миокарда

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиограмма, эхокардиография

Введение

В начале декабря 2019 г. в 11-миллионном городе Ухань (Китайская Народная Республика) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной однопочечным (+)РНК-вирусом – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1, 2]. Этот патоген способен передаваться от человека к человеку воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре, поцелуях), воздушно-пылевым и контактным путем [3]. Согласно крупным выборкам, медиана инкубационного периода заболевания составляет 4–5 дней [4, 5]. Большинство случаев инфицирования являются асимптомными и легкими, однако в 5%

новая коронавирусная инфекция COVID-19 приводит к развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений [6].

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала принявшее мировой масштаб распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 как пандемию [7]. По состоянию на 19 мая 2020 г. во всем мире зарегистрировано более 4,8 млн случаев данного инфекционного заболевания (рис. 1, см. на цветной вклейке); более 318 тыс. человек погибли от его осложнений; более 1,5 млн – выздоровели [8]. В Российской Федерации число инфицированных превышает 300 тыс. случаев, а ассоциированных смертей более 2800 [8].

В случае клинической манифестации инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, клинические проявления носят

преимущественно респираторный характер, вызывая в наиболее тяжелых случаях интерстициальную пневмонию, которая может осложниться развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и/или полиорганной дисфункции [9]. Тем не менее необычной чертой клинического синдрома COVID-19 является выраженная системность процесса, характеризующаяся способностью поражать не только респираторный тракт, но и другие органы и системы и вызывать иммунопатологические реакции и нарушения гемостаза, ведущие к вторичным осложнениям [10]. Так на сегодняшний день многочисленными сообщениями показано, что у ряда пациентов с COVID-19 могут наблюдаться сердечно-сосудистые и гастроэнтерологические проявления.

Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19

По мере роста числа заболевших накапливается все больше данных о сердечно-сосудистых осложнениях COVID-19, среди которых описаны острые инфаркты миокарда (ИМ), венозные и артериальные тромбозы и тромбозомболии в различных сосудистых бассейнах, развитие острого повреждения миокарда (ОПМ), миокардиты, нарушения ритма сердца [11–15]. Развитие такого широкого спектра сердечно-сосудистых проявлений при COVID-19 может быть обусловлено наличием взаимосвязанных звеньев патогенеза, таких как гипервоспаление, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия и гипоксия [13, 15–17]. Условно можно разделить сердечно-сосудистые события при COVID-19 по клиническому фенотипу на тромботические/тромбоэмболические осложнения, возникающие в результате коагулопатии, и повреждение миокарда, не связанное с тромбозом.

Расстройства гемостаза при COVID-19 характеризуются развитием коагулопатии, проявляющейся тромбозами в различных сосудистых бассейнах. Более того, показано, что у части пациентов развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [18]. Развитие тромбозов и тромбоэмболий более характерно для пациентов с тяжелым течением COVID-19 [15, 19, 20] и вносит существенный вклад в структуру летальности [14]. Клинические проявления зависят от сосудистого бассейна, в котором разворачиваются основные события, и могут включать в себя острый коронарный синдром (ОКС), ишемический инсульт, острую мезентериальную ишемию, артериальные тромбозы других бассейнов, тромбозы глубоких вен (ТГВ) таза и конечностей, системы портальной вены, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [15, 21–24]. Ниже мы подробно остановимся на ключевых клинических фенотипах тромботических осложнений.

ОКС при COVID-19. Тромбоз коронарных артерий при COVID-19 может развиваться по двум основным механизмам: во-первых, как проявление коагулопатии, характерной

для данного заболевания [17, 19, 25, 26]; во-вторых, вследствие дестабилизации коронарного атеросклероза в ответ на вирусную инфекцию и системное воспаление [27–30]. По имеющимся данным, ОКС имеет определенный вес в структуре смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Так, анализ серии летальных исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19, проведенный Y. Du и соавт. (2020 г.), показал, что ОКС стал непосредственной причиной смерти у 4 (4,9%) из 81 пациента [31]. Диагностику ОКС у пациентов с COVID-19 может осложнять то, что неишемическое повреждение миокарда нередко имитирует под острую ишемию миокарда [32]. Так, S. Bangalore и соавт. (2020 г.) опубликовали данные многоцентрового регистра, цель которого – изучение причин элевации сегмента ST у пациентов с COVID-19, госпитализированных в г. Нью-Йорке. Анализ данных этого регистра показал, что среди пациентов, у которых на электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировалась элевация сегмента ST, лишь 44% пациентов имели признаки обструктивного коронарного атеросклероза/тромбоза и локальные зоны дискинезии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Большинству пациентов в этой группе выполнено экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [26]. Частота ОКС среди пациентов с подтвержденным COVID-19 в настоящее время не поддается корректной оценке в виду крайне скудного набора данных [32]. Тем не менее с увеличением числа заболевших растет озабоченность проблемой безопасного лечения пациентов с ОКС в условиях пандемии COVID-19. В опубликованных работах, посвященных данной проблеме, обозначились существенные противоречия. Так, Z. Jing и соавт. (2020 г.) предлагали использовать внутривенный тромболизис как метод выбора для экстренной госпитальной реперфузии при ОКС с подъемом сегмента ST у пациентов с подтвержденным или подозреваемым COVID-19 для уменьшения числа контактирующего с пациентом медперсонала и возможностью ранней строгой изоляции [33]. Апологетами сохранения существующей парадигмы реперфузии, основанной на первичном ЧКВ, выступают E. Mahmud и соавт. (2020 г.) [32], противопоставляя предложенному подходу несколько положений. Во-первых, у пациентов с COVID-19 можно встретить мимикрию клинко-электрокардиографической картины повреждения миокарда, ассоциированного тяжелым течением COVID-19, под ОКС с подъемом сегмента ST [26, 34, 35]. Очевидно, что выполнение тромболизиса в таком случае не оправдано и может нести дополнительные риски [26, 32]. Во-вторых, тромболизис эффективен лишь в 50–60% случаев и пациентам после неэффективного тромболизиса все равно придется выполнять спасительное ЧКВ, лишь увеличивая таким образом число контактных медицинских работников. В-третьих, работа в рентгеноперационных возможна с соблюдением необходимых противоэпидемических мер и с минимальным числом задействованного персонала [26]. Данная позиция поддерживается и рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний в условиях пандемии COVID-19 [36]. Таким образом, в настоящее время нет причин отходить от существующего алгоритма реперфузии, основанного на первичном ЧКВ. Однако, принимая во внимание возможный патогенез тромбоза коронарных артерий

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Шпектор Александр Вадимович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0001-6190-6808

Васильева Елена Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. атеротромбоза, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0002-6310-7636

Манчуров Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии. ORCID: 0000-0003-4322-8243

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Таблица 1. Обобщенные данные о частоте ОПМ у госпитализированных пациентов с COVID-19

Авторы	Частота диагностики ОПМ, n (%)	Критерии диагностики ОПМ	Ссылка
D. Wang и соавт.	10/138 (7,2)	Повышение уровня ВЧ-Тн I выше 99-го перцентиля ВРЗ или новые патологические изменения на ЭКГ и ЭхоКГ	41
C. Huang и соавт.	5/41 (12)	Повышение уровня Тн I выше 99-го перцентиля ВРЗ или новые патологические изменения на ЭКГ и ЭхоКГ	42
F. Zhou и соавт.	33/191 (17)	Повышение уровня ВЧ-Тн I выше 99-го перцентиля ВРЗ или новые патологические изменения на ЭКГ и ЭхоКГ	43
S. Shi и соавт.	82/416 (19,7)	Повышение уровня ВЧ-Тн I выше 99-го перцентиля ВРЗ независимо от данных ЭКГ и ЭхоКГ	44
T. Guo и соавт.	52/187 (27,8)	Повышение уровня тропонина Т выше 99-го перцентиля ВРЗ	11
X. Yang и соавт.	12/52 (23)	Повышение уровня ВЧ-Тн I выше 28 пг/мл	45
Y. Du и соавт.	38/85 (44,7)	Повышение уровня ВЧ-Тн I выше 99-го перцентиля ВРЗ или новые патологические изменения на ЭКГ и ЭхоКГ	31

Примечание. Тн I – тропонин I, ВЧ-Тн I – высокочувствительный тропонин I.

вследствие коагулопатии без разрыва атеросклеротической бляшки, открытым остается вопрос о режиме использования антитромботических препаратов и методик проведения ЧКВ в данной группе пациентов. Здесь же отдельно следует упомянуть о возможном развитии острого ИМ 2-го типа, не связанного с тромбозом коронарных артерий, у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Причиной данного состояния может послужить дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой на фоне тяжелых респираторных и гемодинамических нарушений, спонтанных диссекций коронарных артерий [13, 37].

ТГВ и ТЭЛА. Грозными проявлениями коагулопатии, часто развивающейся при COVID-19, являются ТГВ и ТЭЛА [17, 19, 22]. Частота ТЭЛА у госпитализированных пациентов с COVID-19 достаточно высока и может достигать 25–27% [14, 15]. При этом смертность среди пациентов, у которых ТЭЛА осложнила течение COVID-19-ассоциированной пневмонии, в одной из опубликованных работ составила 40% [38]. В этой связи бесспорную актуальность приобрел вопрос эффективной профилактики тромботических осложнений. Первые важные результаты в этом направлении получены в работе N. Tang и соавт. (2020 г.), в которой тромбопрофилактика с использованием гепаринов (главным образом, низкомолекулярных) достоверно снизила летальность у пациентов с COVID-19-ассоциированной коагулопатией в сравнении с пациентами, которым тромбопрофилактика не проводилась (40,0% против 64,2% соответственно, $p=0,029$) [20]. Учитывая накопленные данные, несколькими международными научными обществами рекомендована тромбопрофилактика с использованием низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса у всех госпитализированных пациентов с COVID-19 при отсутствии противопоказаний и повышенного риска кровотечений [25, 39]. В случае если антикоагулянты противопоказаны, Американское общество гематологов рекомендует механическую тромбопрофилактику (например, устройства пневматической компрессии) [14]. Если в лечении пациента используется экстракорпоральная мембранная оксигенация, то препаратом выбора является нефракционированный гепарин [25].

Повреждение миокарда, не связанное с тромбозом. Еще одной особенностью COVID-19 является возможное непосредственное вовлечение сердца в патологический процесс. ОПМ является одним из наиболее часто выявляемых сердечно-сосудистых осложнений COVID-19. Так, согласно данным, полученным в ходе вспышки COVID-19 в Китае, лабо-

раторные признаки (повышение уровня маркеров повреждения миокарда) ОПМ отмечались у 20–30% госпитализированных пациентов (табл. 1) [16]. В соответствии с текущим универсальным определением ИМ, под повреждением миокарда принято понимать повышение уровня сердечного тропонина по крайней мере на одно значение выше 99-го перцентиля верхнего референсного значения (ВРЗ). В случае если отмечается повышение и/или снижение уровня тропонина в динамике, то повреждение миокарда рассматривают как острое [40].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе ОПМ, могут быть различными. К повышению уровня кардиоспецифических маркеров при COVID-19 могут приводить миокардит, стресс-кардиомиопатия, микроваскулярная дисфункция, гипервоспаление и «цитокиновый шторм», гипоксемия вследствие ОРДС [16, 18]. Повреждение миокарда чаще встречается у пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии [11, 44, 45]. По имеющимся данным, развитие ОПМ у пациентов с COVID-19 ухудшает прогноз и является независимым предиктором летального исхода [11, 13, 44, 46]. При этом в группе наибольшего риска оказываются пациенты с богатым сердечно-сосудистым анамнезом. Так, в работе T. Guo и соавт. (2020 г.) показано, что среди пациентов с COVID-19, у которых ОПМ развилось на фоне сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, отмечается наиболее высокая смертность, достигающая 69,4% [11]. Важным клиническим аспектом ОПМ при COVID-19 является высокая частота развития систолической дисфункции желудочков с развитием в наиболее тяжелых случаях кардиогенного или смешанного шока, особенно среди пациентов с яркой клинической картиной миокардита [46–50]. Для стабилизации гемодинамики у пациентов с тяжелым COVID-19-ассоциированным поражением миокарда в ряде случаев применялись методы механической циркуляторной поддержки, такие как внутриаортальная баллонная контрпульсация и экстракорпоральная мембранная оксигенация [48, 50].

Патогенез поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Точный механизм развития столь широкого спектра осложнений с вовлечением миокарда и различных сосудистых территорий в настоящее время не изучен. По всей видимости, универсальными патогенетическими звеньями, иг-

рающими роль в большинстве описанных механизмов, ведущих к развитию сердечно-сосудистых осложнений, могут выступать поражение возбудителем клеток, экспрессирующих ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2), и дисфункция эндотелия [16, 17, 22, 51]. Известно, что вирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки посредством связывания с АПФ 2-мембранной карбоксипептидазой, широко экспрессированной в легких, сердце и клетках эндотелия [16]. Показано, что вирус SARS-CoV-2 может АПФ 2-опосредованно проникать и напрямую поражать клетки сосудистого эндотелия в различных сосудистых бассейнах, вызывая эндотелиит и гибель эндотелиоцитов [52]. Сосудистый эндотелий – это активный паракринный, эндокринный и аутокринный орган, играющий важнейшую роль в регуляции сосудистого гомеостаза и гемостаза [51]. Повреждение эндотелия и системное воспаление могут приводить к развитию эндотелиальной дисфункции. В свою очередь, нарушение функции эндотелия запускает каскад реакций, в результате которых равновесие сосудистого гомеостаза смещается в сторону вазоконстрикции и гиперкоагуляции [17, 20, 51]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция и гипервоспаление, вероятно, могут быть взаимосвязанными триггерами коагулопатии, характерной для COVID-19 и приводящей в конечном итоге к тромботическим осложнениям [17, 19, 20]. Кроме того, гипоксия, характерная для тяжелого течения COVID-19, также может усугублять коагулопатию за счет увеличения вязкости крови и посредством стимуляции тромбообразования через сигнальный путь гипоксией индуцированного фактора транскрипции [20, 53]. Механизм развития ОПМ у пациентов с COVID-19 также не вполне понятен. В частности, является ли ОПМ следствием прямого вирусного поражения миокарда или лишь отражает тяжесть состояния пациента с COVID-19, часто имеющего такие тяжелые расстройства, как ОРДС и «цитокиновый шторм»? С одной стороны, Т. Guo и соавт. (2020 г.) показали, что уровень тропонина Т у госпитализированных пациентов с COVID-19 достоверно коррелирует с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, что может говорить в пользу вторичности повышения уровня кардиоспецифических маркеров, связанного с нарастанием магнитуды системного воспалительного ответа [11]. С другой стороны, из ранее опубликованных работ известно, что у 35% пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV, геном вируса обнаружен в сердце. Учитывая высокую степень геномной гомологии между вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2 и схожий патогенез с участием молекулы АПФ 2 в качестве функционального рецептора, обоснованной выглядит гипотеза, что вирус SARS-CoV-2 также может напрямую поражать миокард [1, 11, 54]. В пользу такого предположения может свидетельствовать увеличивающееся число сообщений о миокардитах с фульминантным течением у пациентов с подтвержденным COVID-19, в том числе у афебрильных пациентов без выраженных респираторных симптомов [13, 47, 48, 55]. Однако к текущему моменту нет данных об обнаружении вируса SARS-CoV-2 в миокарде [16]. При этом результаты аутопсий пациентов, умерших от COVID-19, демонстрируют наличие в миокарде воспалительных инфильтратов, состоящих из макрофагов и в меньшей степени CD4+ Т-клеток [56]. Согласно критериям Dallas, наличие подобных инфильтратов, ассоциированных с некрозом кардиомиоцитов, соответствует миокардиту [17, 57]. Вероятно, в патогенезе миокардита при COVID-19 может играть роль поражение миокардиальных перикардиоцитов, которые обильно экспрессируют АПФ 2, являющийся функциональным ре-

цептором для вируса SARS-CoV-2. Перикардиоциты участвуют в регуляции функции эндотелия в миокарде и их повреждение приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушению коронарной микроциркуляции с вторичной ишемией миокарда и некрозом кардиомиоцитов. Однако данная гипотеза не отвечает на вопрос, какой патологический процесс в миокарде первичен – прямое вирусное повреждение или вторичное воспаление как часть системного воспалительного ответа [26]. Таким образом, патогенез поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 включает множество взаимосвязанных звеньев (рис. 2, см. на цветной вкладке) и в настоящее время до конца не изучен. Это диктует необходимость дальнейших исследований для точного понимания патогенеза и выработки оптимальной терапевтической стратегии.

Гастроэнтерологические проявления при COVID-19

Актуализация изучения гастроэнтерологических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19 произошла после детекции ПНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в кале у 35-летнего пациента с этим заболеванием в США [58]. Важно отметить, что у данного пациента отмечались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (тошнота, рвота и диарея) [58]. Во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (атипичная пневмония) в 2002–2003 гг. приблизительно у 16–73% пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-1, регистрировалась диарея [59]. Анализируя текущие многочисленные данные о частоте различных клинических проявлений COVID-19, можно сделать заключение, что у ряда больных отмечаются гастроэнтерологические симптомы, включая диарею, тошноту/рвоту, а также абдоминальную боль [60]. Помимо этого, у части больных наблюдаются лабораторные признаки поражения печени (повышение сывороточных трансаминаз) [60].

Поражение ЖКТ. В крупном исследовании, проведенном в Китае, которое обобщило клинические данные о проявлениях новой коронавирусной инфекции COVID-19 из 552 лечебных учреждений (более 1 тыс. пациентов), показано, что тошнота и рвота наблюдались у 5% пациентов, а диарея – у 3,8% [4]. В когорте из 140 пациентов с COVID-19, проживающих в Ухане, где произошла вспышка инфекции, переросшая в пандемию, симптомы со стороны ЖКТ зарегистрированы у 39,6% лиц, включая тошноту (17,3%), диарею (12,9%) и рвоту (5,0%) [61]. В других когортах продемонстрировано, что частота диареи у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 варьирует от 2,0 до 10,1%, а тошноты и рвоты – от 1,0 до 10,1% (табл. 2) [4, 41–43, 45, 61–67]. В педиатрической популяции больных диарея и рвота наблюдаются в 8,8 и 6,4% случаев соответственно [64].

Таким образом, в целом диарея является наиболее распространенным гастроэнтерологическим проявлением новой коронавирусной инфекции COVID-19 как у взрослых, так и у детей. Средняя продолжительность диареи у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, составляет 4,1±2,5 дня. Рвота несколько чаще наблюдается у детей [68].

Абдоминальная боль и/или дискомфорт реже описываются в опубликованных работах как гастроэнтерологические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19, однако в двух когортах частота выявления этих жалоб составила 2,2–5,8% [41, 61].

Метаанализ, обобщивший результаты 10 исследований (1994 пациента), показал, что диарея выявляется у 4,8%

Таблица 2. Частота гастроэнтерологических проявлений COVID-19 в крупных когортах

Авторы	Число пациентов	Диарея, %	Тошнота, %	Рвота, %	Абдоминальная боль, %	Ссылка
N. Chen и соавт.	99	2	1	1	н/д	62
W. Guan и соавт.	1099	3,8	5,0	5,0	н/д	4
C. Huang и соавт.	38	2,6	н/д	н/д	н/д	42
K. Liu и соавт.	137	8	н/д	н/д	н/д	63
X. Lu и соавт.	171	8,8	н/д	6,4	н/д	64
H. Shi и соавт.	81	3,7	н/д	4,9	н/д	65
D. Wang и соавт.	138	10,1	10,1	3,6	2,2	41
F. Xiao и соавт.	73	35,6	н/д	н/д	н/д	66
X. Xu и соавт.	62	4,8	н/д	н/д	н/д	67
X. Yang и соавт.	52	н/д	н/д	3,8	н/д	45
J. Zhang и соавт.	139	12,9	17,3	5	5,8	61
F. Zhou и соавт.	141	4,7	3,7	3,7	н/д	43

Примечание: н/д – нет данных.

инфицированных лиц, тогда как тошнота и рвота – у 3,9% [69]. В более позднем метаанализе, обобщившем результаты 29 исследований (более 6 тыс. пациентов), общая частота гастроэнтерологических жалоб у инфицированных SARS-CoV-2 лиц составила 15% (95% доверительный интервал – ДИ 10–21%) [70]. Однако стоит отметить, что в этой работе помимо тошноты/рвоты, диареи и абдоминальной боли в качестве жалоб учитывалась потеря аппетита. Так, частота диареи составила 9% (95% ДИ 6–12%), тошноты/рвоты – 7% (95% ДИ 5–9%), потери аппетита – 21% (95% ДИ 9–44%), а абдоминальной боли – 3% (95% ДИ 2–5%) [70]. У 10% (95% ДИ 4–19%) пациентов инфекция COVID-19 манифестировала исключительно гастроэнтерологической симптоматикой без клинических признаков вовлечения легких [70].

Поражение печени. Помимо описанных классических гастроэнтерологических симптомов у ряда пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдаются лабораторные признаки поражения печени [71]. Стоит отметить, что повреждение печени являлось типичным проявлением у пациентов, инфицированных двумя другими высокопатогенными коронавирусами – SARS-CoV-1 и MERS-CoV [72]. При новой коронавирусной инфекции COVID-19 преимущественно поражение печени проявляется повышением уровня ферментов печени в сыворотке крови [71]. Так, у 14,8–53,1% в течение заболевания отмечается повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и общего билирубина [60]. В некоторых выборках у пациентов с COVID-19 также регистрировались повышение маркеров холестаза (γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы) и снижение общего альбумина [71]. Как правило повреждение печени в легких случаях COVID-19 часто является транзиторным и регрессирует без какого-либо специфического лечения. При этом отмечена корреляция между общей тяжестью состояния пациента и частотой выявления лабораторных признаков повреждения печени [72]. В крупнейшем метаанализе показано, что обобщенная распространенность нарушений функции печени у пациентов с COVID-19 составила 19% (95% ДИ 9–32%) [70]. Так, повышение уровня аланинаминотрансферазы наблюдалось у 18% (95% ДИ 13–25%) пациентов, аспартатаминотрансферазы – у 21% (95% ДИ 14–29%), а билирубина – у 6% (95% ДИ 3–13%) [70].

Поражение поджелудочной железы. В одной из когорт 52 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией у

17% больных отмечались повышенные сывороточные уровни амилазы и липазы, что расценено авторами как невыраженное субклиническое поражение поджелудочной железы [73]. У данных лиц средний уровень амилазы составил 115 ± 25 Ед/л (верхний предел нормы – 90 Ед/л), а липазы – 71 ± 34 Ед/л (верхний предел нормы – 70 Ед/л) [73]. Скорее всего эти находки не релевантны для связи инфекции COVID-19 с поражением поджелудочной железы, учитывая, что повышение уровня ферментов этого органа может наблюдаться при ацидозе, почечной недостаточности, а также являться следствием лекарственной терапии (например, при применении нестероидных противовоспалительных препаратов) [74]. Вместе с тем в литературе существует еще одно наблюдение о 3 случаях развития тяжелого острого панкреатита в одной семье, инфицированной SARS-CoV-2, при этом другие этиологические причины острого панкреатита у данных пациентов исключены, включая употребление алкоголя, билиарную обструкцию, гипертриглицеридемию, гиперкальциемию и гипотензию [75].

Прогноз при наличии гастроэнтерологических проявлений. Релевантность раннего выявления гастроэнтерологической симптоматики инфекции COVID-19 подчеркивается сообщениями, что у лиц с данными проявлениями отмечается худший прогноз заболевания [76, 77]. В одном из исследований показано, что частота тяжелых и критических осложнений инфекции значительно выше у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями заболевания [77]. Так, у лиц с такими симптомами отмечается повышенный риск жизнеугрожающих осложнений [77]. Эти данные подтверждаются результатами метаанализа, показавшего, что у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями частота развития ОРДС значительно увеличена (отношение шансов 2,96; 95% ДИ 1,17–7,48) [70].

Патогенез поражения ЖКТ и печени при COVID-19

Результаты исследований вирулентности и патогенеза коронавируса – SARS-CoV-1 и MERS-CoV показали, что они обладают определенным тропизмом к ЖКТ [78, 79]. В частности, SARS-CoV-1 обнаруживается в образцах кала пациентов, а электронная микроскопия образцов биопсии продемонстрировала активную репликацию вируса в различных отделах кишечника [80]. Данный тропизм объясняет высокую

частоту диареи при инфекционных заболеваниях, вызванных упомянутыми вирусными агентами [60]. На сегодняшний день известно, что геномная последовательность SARS-CoV-2, вызывающего инфекцию COVID-19, на 82% обладает сходством с SARS-CoV-1 и на 50% – с MERS-CoV [71].

По всей видимости, как и в случае легочных и сердечно-сосудистых проявлений COVID-19, универсальным патогенетическим элементом инфекции, индуцирующим развитие гастроэнтерологических проявлений, является способность SARS-CoV-2 взаимодействовать с клетками, экспрессирующими АПФ 2, для последующей инвазии [60, 81, 82]. Этот механизм вовлечения ЖКТ в патологический процесс описан на моделях SARS-CoV-1 [60]. Важно отметить, что существуют данные, что аффинность SARS-CoV-2 к АПФ 2 в 10–20 раз выше, чем у SARS-CoV-1 [83]. Таким образом, SARS-CoV-2 при взаимодействии с АПФ 2 попадает в цитоплазму клеток макроорганизма, после чего происходят трансляция полипротеинов и процессинг репликативного комплекса с последующей репликацией и транскрипцией вируса [84]. АПФ 2 редко экспрессируется в эпителии слизистой оболочки пищевода, но широко представлен в эпителии желудка и различных отделов кишечника [66, 85]. Более того, нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 обнаружен методом иммуофлуоресцентной окраски в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки [66, 85]. В целом эти данные могут свидетельствовать о потенциальном вкладе фекально-орального пути трансмиссии инфекции COVID-19 [86].

Точный механизм повреждения печени в рамках инфекции COVID-19 остается неизвестным. Данный феномен может быть индуцирован прямым вирусным действием на гепатоциты и холангиоциты, иммуноопосредованным воспалением («цитокиновый шторм»), а также гипоксией на фоне тяжелой пневмонии или полиорганной недостаточности [71, 72]. X. Chai и соавт. (2020 г.) продемонстрировали, что гепатоциты и холангиоциты экспрессируют АПФ 2, который вирус SARS-CoV-2 использует в качестве входных ворот в клетку макроорганизма [87]. Вместе с тем экспрессия АПФ 2 в клетках желчных протоков намного выше, чем у клеток печени [87]. На сегодняшний день известно, что эпителиальные клетки желчных протоков играют важную роль в регенерации печеночной ткани и иммунном ответе [88]. Эти результаты позволяют предположить, что повреждение печени у пациентов с COVID-19 может быть в первую

очередь связано с альтерацией клеток желчных протоков вследствие прямой вирусной инвазии [72]. Помимо этого, в генезе повреждения печени при COVID-19 нельзя исключать факт гепатотоксичности применяемых для лечения данной инфекции препаратов (антибактериальные и противовирусные средства, глюкокортикостероиды и пр.) [71, 89]. Существуют патоморфологические данные, полученные при анализе биоптатов печени у лиц, умерших от COVID-19, свидетельствующие, что у пациентов отмечался микровезикулярный стеатоз с признаками невыраженного лобулярного воспаления, характерными для лекарственно-индуцированного поражения печени [56].

Механизмы, связанные с поражением поджелудочной железы, не совсем ясны. Более того, учитывая лишь ограниченное количество клинических наблюдений, остается неясным, существует ли такой паттерн поражения вообще [74, 90]. Вместе с тем продемонстрировано, что клетки поджелудочной железы экспрессируют АПФ 2, необходимый для инвазии вируса SARS-CoV-2 [91]. В настоящий момент большинство авторов считают, что поражение поджелудочной железы в рамках инфекции COVID-19 является вторичным и не связано с прямым цитопатическим действием вируса [74, 90, 92].

Заключение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в преобладающем большинстве случаев манифестирует респираторными симптомами и лихорадкой, однако у некоторых пациентов могут отмечаться сердечно-сосудистые и гастроэнтерологические проявления. Особенностью клинического синдрома COVID-19 является развитие выраженных иммунопатологических реакций и нарушений гемостаза, ведущих к развитию широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений. Течение COVID-19 может осложниться развитием острого ИМ, венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий в различных сосудистых бассейнах, развитием острого повреждения миокарда и миокардита. Среди гастроэнтерологических проявлений наиболее часто выявляются диарея, тошнота или рвота, а также абдоминальная боль. Точный патогенез описанных нарушений продолжает изучаться.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020 Mar;83(3):217–20. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270
3. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 May;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
5. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577–82. doi: 10.7326/M20-0504. PMID: 32150748
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
7. Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. [Opening address by the Director-General at a COVID-19 press briefing on March 11, 2020. Published online at WHO.int. (In Russ.)]. <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
8. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Published online at OurWorldInData.org. <https://ourworldindata.org/coronavirus>
9. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623

10. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr 28;1-12. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
11. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
12. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 17. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
13. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;10.1111/jce.14479. doi: 10.1111/jce.14479
14. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic Risk and Anticoagulant Therapy in COVID-19 Patients: Emerging Evidence and Call for Action. *Br J Haematol*. 2020 Apr 18. doi: 10.1111/bjh.16727
15. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients With COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Apr 10;S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
16. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020;10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
17. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008
18. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14850
19. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated With Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement Before Guideline. *Thromb Haemost*. 2020 Apr 21. doi: 10.1055/s-0040-1710019
20. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant Treatment Is Associated With Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients With Coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.14817
21. Marone EM, Rinaldi LF. Upsurge of Deep Venous Thrombosis in Patients Affected by COVID-19: Preliminary Data and Possible Explanations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 Apr 17;S2213-333X(20)30214-6. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.04.004
22. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al.; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and Arterial Thromboembolic Complications in COVID-19 Patients Admitted to an Academic Hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Apr 23;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
23. Vulliamy P, Jacob S, Davenport RA. Acute Aorto-Iliac and Mesenteric Arterial Thromboses as Presenting Features of COVID-19. *Br J Haematol*. 2020 Apr 30. doi: 10.1111/bjh.16760
24. Le Berre A, Marteau V, Emmerich J, Zins M. Concomitant Acute Aortic Thrombosis and Pulmonary Embolism Complicating COVID-19 Pneumonia. *Diagn Interv Imaging*. 2020 Apr 16;101(5):321-2. doi: 10.1016/j.diii.2020.04.003
25. Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Thromboprophylaxis and Laboratory Monitoring for In-Hospital Patients With COVID-19 – A Swiss Consensus Statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly*. 2020 Apr 11;150:w20247. doi: 10.4414/smw.2020.20247
26. Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. *N Engl J Med*. 2020 Apr 17:NEJMc2009020. doi: 10.1056/NEJMc2009020
27. Никитская Е.А., Марюхнич Е.В., Саввинова П.П. и др. Вирусы герпеса человека и атеросклероз. Современный взгляд. *Креативная кардиология*. 2015;9(2):54-62 [Nikitskaya EA, Maryukhnich EV, Savvinova PP, et al. Human herpes viruses and atherosclerosis. Modern look. *Creative cardiology*. 2015;9(2):54-62 (In Russ.)]. doi: 10.15275/kreatkard.2015.02.05
28. Nikitskaya EA, Grivel JC, Maryukhnich EV, et al. Cytomegalovirus in Plasma of Acute Coronary Syndrome Patients. *Acta Naturae*. 2016 Apr-Jun;8(2):102-7.
29. Nikitskaya E, Lebedeva A, Ivanova O, et al. Cytomegalovirus-Productive Infection Is Associated With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2016 Aug 20;5(8):e003759. doi: 10.1161/JAHA.116.003759
30. Воробьева И.И., Рыжкова Е.В., Васильева Е.Ю., Шнектор А.В. Влияние системного воспаления на эффект антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом. *Креативная кардиология*. 2012;1:5-14 [Vorobyeva II, Ryzhkova EV, Vasilieva EYu, Spector AV. The effect of systemic inflammation on the effect of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Creative Cardiology*. 2012;1:5-14 (In Russ.)].
31. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;10.1164/rccm.202003-0543OC. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC
32. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Apr 20.
33. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, et al.; on behalf of the COVID-19 & AMI committee of Peking Union Medical College Hospital, Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa258
34. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet*. 2020 Apr 23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30912-0
35. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First Case of COVID-19 Complicated With Fulminant Myocarditis: A Case Report and Insights. *Infection*. 2020 Apr 10. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5
36. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 21 April 2020. Accessed May 10, 2020. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
37. Courand P-Y, Harbaoui B, Bonnet M, Lantelme P. Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Patient with COVID-19. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020. doi: 10.1016/j.jcin.2020.04.006
38. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020. doi: 10.1111/jth.14830
39. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-26. doi: 10.1111/jth.14810
40. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231-64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
41. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;e201585. doi: 10.1001/jama.2020.1585
42. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
43. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
44. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;e200950. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
45. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational. *Lancet Respir Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
46. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;1-3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
47. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020;ehaa190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190

48. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020 Apr 3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164
49. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related Myocarditis in a 21-year-old Female Patient. *Eur Heart J*. 2020 Apr 13; ehaa288. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa288
50. Irabien-Ortiz A. Fulminant myocarditis due to COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.recesp.2020.04.001
51. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 Apr 20;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
52. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 Infection Associated With Endothelial Activation. *Thromb Res*. 2020 Apr 15;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
53. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019;181:77-83. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.013
54. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus Modulation of Myocardial ACE2 Expression and Inflammation in Patients With SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009 Jul;39(7):618-25. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
55. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;10.1001/jamacardio.2020.1096. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
56. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
57. Fung G, Luo H, Qiu Y, et al. Myocarditis. *Circulation Research*. 2016;118:496-514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573
58. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al.; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-36. doi: 10.1056/NEJMoa2001191
59. WHO issues consensus document on the epidemiology of SARS. *Wkly Epidemiol Rec*. 2003 Oct 24;78(43):373-5.
60. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):744-8. doi: 10.1111/jgh.15047
61. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238. PMID: 32077115.
62. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
63. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1025-31. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744
64. Lu X, Zhang L, Du H, et al.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1663-5. doi: 10.1056/NEJMc2005073
65. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):425-34. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
66. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1831-3.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
67. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 Feb 19;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606
68. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(9):843-51. doi: 10.1111/apt.15731
69. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25757. doi: 10.1002/jmv.25757
70. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May 12. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
71. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428-30. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
72. Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020 May;40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435
73. Wang F, Wang H, Fan J, et al. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020 Apr 1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055
74. de-Madaria E, Siau K, Cárdenas-Jaén K. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: don't blame the pancreas just yet! *Gastroenterology*. 2020 Apr 21:S0016-5085(20)30561-8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.044
75. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatol*. 2020 May 5:S1424-3903(20)30147-2. doi: 10.1016/j.pan.2020.04.021. PMID: 32387082.
76. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020 Jun;69(6):1002-9. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926
77. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020 May;115(5):766-73. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620
78. Hung IF, Cheng VC, Wu AK, et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis*. 2004 Sep;10(9):1550-7. doi: 10.3201/eid1009.040058
79. Zhou J, Li C, Zhao G, et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Sci Adv*. 2017 Nov 15;3(11):eaao4966. doi: 10.1126/sciadv.aao4966
80. Leung WK, To KF, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1011-7. doi: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0
81. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 Mar 27;367(6485):1444-8. doi: 10.1126/science.abb2762
82. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
83. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507
84. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11.
85. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc*. 2020. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319
86. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1518-9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
87. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. doi: 10.1101/2020.02.03.931766
88. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, et al. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;16(5):269-81. doi: 10.1038/s41575-019-0125-y
89. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Mar 28;8(1):18-24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018
90. Mukherjee R, Smith A, Sutton R. Covid-19-related pancreatic injury. *Br J Surg*. 2020 Apr 30. doi: 10.1002/bjs.11645. PMID: 32352160.
91. Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr 22:S1542-3565(20)30537-1.
92. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Apr 29;128:104386. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104386

Поступила 18.05.2020

Разработка русской версии опросника для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – GERD-HRQL

Т.И. Ионова^{1,2}, Т.П. Никитина^{1,2}, Е.А. Маевская³, Н.В. Черемушкина³, Р.И. Шабуров³, Ю.А. Кучерявый³, И.В. Маев³

¹Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из распространенных в настоящее время заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которое характеризуется длительным течением, проявляется различными симптомами, существенно снижает качество жизни больных и представляет социальную значимость. Оценка качества жизни у больных ГЭРБ может быть использована для комплексной оценки эффекта лечения, а также мониторинга состояния больного в процессе терапии, в том числе в реальной клинической практике.

Цель. Разработка и адаптация русской версии опросника «Health-Related Quality of Life in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease» (GERD-HRQL) для оценки качества жизни у больных ГЭРБ для последующего применения в отечественной гастроэнтерологии в рамках клинической практики и научных исследований.

Материалы и методы. Опросник GERD-HRQL (автор – профессор В. Веланович, США) состоит из 11 вопросов и позволяет оценить симптомы/проблемы, связанные с качеством жизни у больных ГЭРБ, а также удовлетворенность пациента своим состоянием.

Результаты. Языковая версия опросника может быть использована в исследованиях и клинической практике при условии выполнения перевода, адаптации и валидации в соответствии с международными стандартами. В статье представлены результаты языковой и культурной адаптации, в рамках которой выполнены следующие этапы: прямой перевод опросника (два перевода GERD-HRQL на русский язык), согласование и экспертная оценка переводов, создание предварительной версии GERD-HRQL на русском языке, обратный перевод, гармонизация переводов и создание первой тест-версии GERD-HRQL на русском языке, тестирование тест-версии опросника GERD-HRQL (интервьюирование пациентов), децентринг (внесение изменений по результатам интервьюирования), заключительная экспертиза и создание окончательной тест-версии GERD-HRQL на русском языке. Для русской версии GERD-HRQL получены высокие показатели внешней валидности по следующим категориям: «читаемость» – 0,98, «понятность» – 0,95, «удобство оценки» – 0,92, «легкость оценки» – 0,97 балла.

Заключение. В результате сформирована окончательная тест-версия GERD-HRQL на русском языке, эквивалентная оригиналу и соответствующая этнолингвистическим особенностям популяции. Для завершения процедуры разработки русской версии GERD-HRQL необходимо проведение пилотного исследования для оценки психометрических свойств русской версии опросника GERD-HRQL – его надежности, валидности и чувствительности.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, качество жизни, симптомы, языковая и культурная адаптация опросника.

Для цитирования: Ионова Т.И., Никитина Т.П., Маевская Е.А. и др. Разработка русской версии опросника для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – GERD-HRQL. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 12–17. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000658

Development of the Russian version of quality of life questionnaire in patients with GERD – GERD-HRQL

T.I. Ionova^{1,2}, T.P. Nikitina^{1,2}, E.A. Mayevskaya³, N.V. Cheremushkina³, R.I. Shaburov³, Yu.A. Kucheryavyy³, I.V. Maev³

¹Multinational National Center for Quality of Life Research, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common chronic disease of the upper gastrointestinal tract with long course of the disease and followed by different symptoms significantly reducing quality of life (QoL) in pts. Assessment of QoL in pts with GERD may be of value for comprehensive evaluation of treatment effect as well as for monitoring of pts during treatment course in a real clinical practice.

Aim. Development of the Russian version of GERD-HRQL questionnaire to assess symptomatic outcomes of GERD in research and real clinical practice.

Materials and methods. GERD-HRQL questionnaire (V. Velanovich, USA) consists of 11 items: 10 items for assessment of the most frequent symptoms/problems related with QoL in pts with GERD and 1 item for assessment of patient-reported global satisfaction with health condition.

Results. In accordance with international guidelines, the new language version of the tool may be used in research and clinical practice after cross cultural adaptation, linguistic validation and psychometric testing. This paper presents the results of cross-cultural adaptation and linguistic validation of the Russian version of GERD-HRQL. The following steps of linguistic and cultural adaptation of GERD-HRQL for Russia were conducted after the permission from the author of GERD-HRQL was obtained: forward translation with creation of two forward translations of GERD-HRQL in Russian, reconciliation and expert evaluation of translations of GERD-HRQL in Russian and creation of the preliminary version of GERD-HRQL in Russian, back translation, harmonization, creation of the first test-version of GERD-HRQL in Russian, cognitive debriefing and decentering, creation of the second test-version of GERD-HRQL in Russian, final expert evaluation and development of the final test-version of GERD-HRQL in Russian. Satisfactory face validity of the Russian test-version of GERD-HRQL was shown: face validity indices were 0.98, 0.95, 0.92, and 0.97.

Conclusion. As the result of translation, cross cultural adaptation and linguistic validation, the Russian version of GERD-HRQL for the use in pts with GERD in Russia was developed. The Russian version of GERD-HRQL may be used in research studies and clinical practice after testing its psychometric properties.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, quality of life, symptoms, cultural adaptation, linguistic validation.

For citation: Ionova T.I., Nikitina T.P., Mayevskaya E.A., et al. Development of the Russian version of quality of life questionnaire in patients with GERD – GERD-HRQL. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 12–17. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000658

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

GERD-HRQL (Health-Related Quality of Life in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease) – опросник для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание вследствие нарушения моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, простого (катарального), эрозивного или язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных со временем – цилиндрической (железистой) метаплазии слизистой оболочки (пищевода Барретта) [1, 2]. Выделяют два основных фенотипа ГЭРБ: эрозивный рефлюкс-эзофагит, выявляемый примерно у 30% пациентов, а также неэрозивную рефлюксную болезнь, частота которой составляет до 70% случаев [3]. ГЭРБ относится к числу наиболее часто встречающихся кислотозависимых заболеваний. Согласно недавнему метаанализу, опубликованному в 2018 г., общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3% (95% доверительный интервал 12,0–14,6%) [4]. Диагностика большинства случаев ГЭРБ, как правило, не представляет проблем – типичная клиническая картина, особенно оптимизированная валидированными опросниками, данные эндоскопии и хороший ответ на стартовую терапию делают диагноз высоковероятным [2, 5]. Рефрактерность к стандартным подходам лечения является показанием к использованию функциональных методов исследования для подтверждения ГЭРБ и изучению эффективности фармакотерапии [6], что особенно актуально ввиду неопределенных перспектив расширения портфеля средств для лечения ГЭРБ [7], за исключением, пожалуй, единственного инновационного направления последних лет – эзофагопротекции [8].

Таким образом, не вызывает никаких сомнений высокая потребность в дополнительных диагностических инструментах и методах контроля эффективности лечения, в том числе оценивающих качество жизни больного. Использование данных о качестве жизни больного при анализе влияния болезни и лечения на его физическое, эмоциональное и социальное функционирование способствует реализации пациентоориентированного подхода при лечении больных. В этой связи представляет актуальность применение метода оценки качества жизни при ведении больных ГЭРБ. Для оценки качества жизни и симптомов применяются стандартизированные опросники. Одним из перспективных инструментов для оценки актуальных симптомов и проблем, влияющих на качество жизни у больных ГЭРБ, является опросник Health-Related Quality of Life in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD-HRQL) [9, 10]. Опросник GERD-HRQL (разработан профессором В. Велановичем, США) является простым удобным инструментом, широко применяется в разных странах как в исследовательских целях, так и в клинической практике у больных ГЭРБ [10–12]. Он включает 11 вопросов: первые 10 вопросов касаются симптомов/проблем, связанных с качеством жизни; последний вопрос – удовлетворенности пациента своим состоянием. При обработке данных опросника GERD-HRQL определяют суммарный показатель по опроснику – это сумма баллов по 10 симптомам/проблемам. Варианты ответов на эти вопросы представляют собой шкалы Ликерта от 0 до 5 баллов для оценки того, насколько беспокоит пациента та или иная проблема/симптом (0 – проблема/симптом отсутствует, 5 – проблема/симптом приводит к потере трудоспособности, не позволяет заниматься повседневной деятельностью). Сумма баллов, равная 0, является самым лучшим возможным значением, а сумма баллов, равная 50, – самым худшим. Отдельный вопрос, касающийся оценки удовлетворенности пациента своим состоянием, включает 3 варианта ответа – «удовлетворен(а)», «и да и нет» или «не удовлетворен(а)».

Проведенные исследования продемонстрировали, что опросник GERD-HRQL является надежным, валидным и чувствительным инструментом для оценки симптомов и проблем у больных ГЭРБ. В связи с тем, что до настоящего времени русская версия опросника GERD-HRQL не создана, и с учетом большого практического значения его применения инициирована разработка его русской версии для использования в дальнейшем в научных исследованиях и клинической практике.

Языковая версия опросника может быть использована в исследованиях и клинической практике при условии выполнения перевода, адаптации и валидации в соответствии с

Сведения об авторах:

Ионова Татьяна Ивановна – д.б.н., проф., председатель совета Межнационального центра исследования качества жизни, рук. отд. мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0002-9431-5286
Маевская Евгения Андреевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3323-3279

Черемушкина Наталья Васильевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-6387-1001

Шабуров Рафик Исакович – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9741-0150

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ, проректор по учебной работе, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», член президиума РГА. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Контактная информация:

Никитина Татьяна Павловна – к.м.н., рук. отд. планирования научных исследований Межнационального центра исследования качества жизни, врач-методист отд. мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. Тел.: +7(962)710-17-12; e-mail: qolife@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8279-8129

международными стандартами [12–14]. Языковая и культурная адаптация опросников – это многоступенчатый процесс создания эквивалентного оригиналу инструмента на русском языке с учетом этнолингвистических особенностей популяции. Данный процесс осуществляется не только силами специалистов, но требует также участия пациентов. Качество проведения данного этапа определяет в дальнейшем психометрические свойства инструмента [15–17].

В данной статье представлены основные этапы и результаты языковой и культурной адаптации русской версии опросника GERD-HRQL.

Материалы и методы

Материалом для перевода и культурной и языковой адаптации являлась англоязычная версия опросника GERD-HRQL. Этапы языковой и культурной адаптации опросника представлены на рисунке. Они включали процедуру последовательных переводов, тестирование русской версии опросника в рамках интервьюирования пациентов с ГЭРБ, децентеринг и создание окончательной тест-версии опросника на русском языке.

Алгоритм языковой и культурной адаптации опросника GERD-HRQL

В процессе языковой и культурной адаптации опросника GERD-HRQL мы решали следующие задачи: осуществление перевода опросника в соответствии с международными стандартами, обеспечение эквивалентности конечной версии опросника оригиналу, проведение адаптации опросника к этнолингвистическим особенностям популяции. Перевод и адаптация проведены таким образом, чтобы инструмент соответствовал оригиналу по следующим параметрам: функциональная эквивалентность, структурная эквивалентность, операционная эквивалентность.

Тест-версию GERD-HRQL проверяли в фокусной популяции пациентов в процессе индивидуального интервьюирования. В зарубежных рекомендациях этот этап называется когнитивным дебрифингом [16, 17]. Данный этап представляет собой тестирование опросника в рамках создания его русской версии на основании мнения пациентов [18]. Фокусной популяцией являлась группа пациентов с ГЭРБ, для которой разработан данный опросник. Цель тестирования (когнитивного дебрифинга) русской версии GERD-HRQL – максимально приблизить концепцию инструмента к культурным и языковым традициям и особенностям популяции больных ГЭРБ в России.

Интервьюирование (тестирование) больных проводили на базе НУЗ «ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», процедура интервьюирования рассмотрена и одобрена Локальным этическим комитетом данного учреждения. Для проведения тестирования разработан протокол интервьюирования пациентов, в котором представлены структура и последовательность интервьюирования. Интервьюирование проводил врач-исследователь, им заполнялся протокол интервьюирования на каждого пациента. Перед проведением тестирования получено письменное информированное согласие каждого пациента. В процедуру тестирования не включали лиц с выраженной соматической патологией, а также при выраженных когнитивных и психических нарушениях, препятствующих проведению интервьюирования и получению адекватной информации.

По результатам тестирования опросника GERD-HRQL определяли внешнюю (face) валидность инструмента.



Рис. 1. Этапы языковой и культурной адаптации опросника GERD-HRQL.

Для анализа применяли следующие показатели: «читаемость», «понятность», «удобство» и «легкость оценки» симптомов/проблем (для каждого вопроса и инструмента в целом). Каждый показатель выражали в баллах от 0 до 1; чем выше показатель, тем лучше внешняя (face) валидность инструмента по данной категории. Также вычисляли общий показатель внешней валидности, который вычислялся как среднее значение показателей читаемости, понятности, удобства и легкости оценки симптомов/проблем [19, 20].

Результаты

После получения разрешения от автора опросника В. Велановича и в соответствии с современными международными рекомендациями проведены следующие этапы языковой и культурной адаптации опросника GERD-HRQL:

- прямой перевод опросника, создание двух переводов GERD-HRQL на русском языке;
- согласование и экспертная оценка переводов, создание предварительной версии GERD-HRQL на русском языке;
- обратный перевод, гармонизация переводов и создание тест-версии GERD-HRQL на русском языке;
- тестирование тест-версии опросника GERD-HRQL (интервьюирование пациентов) и децентеринг;
- заключительная экспертиза всех переводов и результатов децентеринга, создание окончательной тест-версии GERD-HRQL на русском языке.

Прямой перевод инструмента GERD-HRQL осуществлялся двумя независимыми переводчиками, носителями русского языка, имеющими опыт перевода специальной медицинской литературы. В результате созданы два варианта прямого перевода GERD-HRQL на русский язык, после экспертизы которых на их основании разработана предварительная версия GERD-HRQL. При создании предварительной версии опросника выбор оптимальных формулировок, которые предложены переводчиками, осуществлялся с учетом культурных и этнолингвистических особенностей популяции. После проведения координатором проекта повторной экспертизы переводов с привлечением лингвиста и при участии руководителя проекта утверждена предварительная версия GERD-HRQL. Обратный перевод предварительной версии GERD-HRQL осуществлялся переводчиком – носителем английского языка, обладающим знаниями в области медицины и имеющим высокий уровень знания русского языка. Далее экспертным комитетом в составе координатора проекта, психолога и при участии руководителя проекта, а также переводчика, выполнявшего обратный перевод, осуществлена гармонизация переводов, в ходе которой проводилось обсуждение принципиальных расхождений, выявленных между ориги-

Таблица 1. Результаты тестирования инструмента GERD-HRQL

Вопросы/пункты опросника	Читаемость		Понятность		Дискомфорт при оценке		Легкость оценки	
	да, <i>n</i>	нет, <i>n</i>	да, <i>n</i>	нет, <i>n</i>	да, <i>n</i>	нет, <i>n</i>	да, <i>n</i>	нет, <i>n</i>
1. Насколько сильна у Вас изжога?	5 (1,0)	0	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	5 (1,0)	0
2. Бывает ли изжога после того, как Вы ложитесь?	5 (1,0)	0	5 (1,0)	0	1	4 (0,8)	4 (0,8)	1
3. Бывает ли изжога после того, как Вы встаете (принимаете вертикальное положение)?	5 (1,0)	0	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	5 (1,0)	0
4. Бывает ли изжога после еды?	5 (1,0)	0	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	5 (1,0)	0
5. Меняете ли Вы питание из-за изжоги?	5 (1,0)	0	2 (0,4)	3	3	2 (0,4)	0	5
6. Просыпаетесь ли Вы от изжоги?	5 (1,0)	0	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	4 (0,8)	1
7. Бывает ли Вам трудно глотать?	5 (1,0)	0	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	5 (1,0)	0
8. Бывает ли Вам больно глотать?	5 (1,0)	0	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	5 (1,0)	0
9. Бывает ли у Вас вздутие живота или чувство распирания?	5 (1,0)	0	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	4 (0,8)	1
10. Если Вы принимаете лекарства, влияет ли их прием на Вашу повседневную деятельность?	3 (0,6)	2	0	5	4	1 (0,2)	0	5
Насколько Вы удовлетворены Вашим состоянием в настоящее время?	5 (1,0)	0	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	5 (1,0)	0
В целом для опросника	5 (1,0)	0	–	–	–	–	3 (0,6)	2
Величина показателя	0,98		0,85		0,85		0,68	

нальной версией и обратным переводом. На данном этапе создана тест-версия GERD-HRQL.

В рамках тестирования русской версии опросника GERD-HRQL решали следующие задачи:

- оценка правдоподобности тест-версии на русском языке;
- оценка приемлемости тест-версии на русском языке;
- оценка ясности изложения и понятности смысла вопросов тест-версии на русском языке;
- оценка соответствия созданной тест-версии этнолингвистической среде.

В процедуру тестирования включены 5 пациентов 18 лет и старше (средний возраст 44 года, мужчины – 1, женщины – 4) с подтвержденным диагнозом ГЭРБ, наблюдающиеся в ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД». Пациенты участвовали в тестировании опросника в рамках планового приема у врача-гастроэнтеролога. Процедура интервьюирования предусматривала использование не только закрытых, но и некоторое количество открытых вопросов пациенту, касающихся содержания тестируемого инструмента. В таком интервью жестко стандартизированы только самые важные с точки зрения целей тестирования вопросы и перечень вариантов ответов к ним. При этом врач-исследователь имел возможность формулировать определенные вопросы произвольно, ориентируясь по ситуации, дополняя и углубляя ответы на закрытые вопросы.

В ходе интервьюирования пациенту предлагали ответить на общие вопросы:

- Легко ли читаются вопросы опросника?
- Понятна ли инструкция ответов на вопросы опросника?
- Сколько времени потребовалось на заполнение опросника?
- Встречались ли вопросы, которые повторялись по смыслу?

- Удобен ли предложенный способ оценки тех или иных проблем?

Также пациенту предлагали дать следующие комментарии по каждому вопросу опросника: понятен/непонятен вопрос; не было/был дискомфорт при ответе на вопрос; легко/трудно ответить на вопрос; возможность повторить формулировку своими словами.

После анализа качества полученных данных провели систематизирование результатов интервьюирования на основании информации из заполненных пациентами бланков GERD-HRQL и заполненных врачом-исследователем протоколов интервьюирования по принципу «от частного к общему». В процессе систематизирования полученных результатов анализировали наиболее часто встречающиеся проблемы, указанные пациентами в процессе интервьюирования врачом-исследователем.

Результаты тестирования GERD-HRQL при участии пациентов представлены в табл. 1, они отражают следующие показатели: «читаемость», «понятность», «удобство» и «легкость оценки» (для каждого вопроса и для инструмента в целом).

Показатели внешней валидности русской версии опросника GERD-HRQL

В целом для русской версии GERD-HRQL получены следующие показатели внешней валидности по отдельным ее категориям: «читаемость» – 0,98, «понятность» – 0,85, «удобство оценки» – 0,85, «легкость оценки» – 0,68 балла. Общий (средний) показатель внешней валидности составил 0,84 балла. При этом показатели по первым трем категориям оказались высокими; вместе с тем показатель «легкости оценки» составил 0,68 балла, что несколько ниже рекомендуемой величины (0,7). Это связано с тем, что у пациентов

Таблица 2. Финальная тест-версия опросника GERD-HRQL

Опросник качества жизни при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни GERD-HRQL

Пожалуйста, в каждом из вопросов отметьте одно число, которое наилучшим образом описывает имеющиеся у Вас симптомы (проблемы):

- 1 – симптомы (проблемы) заметны, но не беспокоят;
 2 – симптомы (проблемы) заметны и беспокоят, но не каждый день;
 3 – симптомы (проблемы) беспокоят ежедневно;
 4 – симптомы (проблемы) влияют на повседневную деятельность;
 5 – симптомы (проблемы) приводят к потере трудоспособности, не позволяют заниматься повседневной деятельностью

1. Насколько сильна у Вас изжога?	0	1	2	3	4	5
2. Бывает ли изжога после того, как Вы ложитесь?	0	1	2	3	4	5
3. Бывает ли изжога после того, как Вы встаете (принимаете вертикальное положение)?	0	1	2	3	4	5
4. Бывает ли изжога после еды?	0	1	2	3	4	5
5. Вынуждает ли изжога менять питание?	0	1	2	3	4	5
6. Просыпаетесь ли Вы от изжоги?	0	1	2	3	4	5
7. Бывает ли Вам трудно глотать?	0	1	2	3	4	5
8. Бывает ли Вам больно глотать?	0	1	2	3	4	5
9. Бывает ли у Вас вздутие живота или чувство распирания?	0	1	2	3	4	5
10. Если Вы принимаете лекарства, мешает ли их прием Вашей повседневной деятельности?	0	1	2	3	4	5

Насколько Вы удовлетворены Вашим состоянием в настоящее время?

- ☐ Удовлетворен(а)
☐ И да и нет
☐ Не удовлетворен(а)

возникли сложности при ответе на следующие вопросы: «Меняете ли Вы питание из-за изжоги?» (№5) и «Если Вы принимаете лекарства, влияет ли их прием на Вашу повседневную деятельность?» (№10). Другие выявленные в ходе тестирования комментарии больных по некоторым вопросам в целом являлись незначительными и обусловлены, скорее всего, индивидуальными особенностями пациентов и внешними факторами, а не погрешностями перевода.

После анализа проведено обсуждение результатов тестирования русской версии GERD-HRQL экспертным комитетом в составе координатора проекта, психолога и лингвиста при участии руководителя проекта. Децентрация опросника включал внесение изменений в тест-версию GERD-HRQL по результатам интервьюирования для максимального приближения концепции инструмента к культурным и языковым традициям и особенностям популяции. В связи с тем, что ответы на вопросы №5 и 10 вызвали затруднения у пациентов, в частности по категориям «понятность», «удобство оценки» и «легкость оценки», выполнена корректировка тест-версии опросника, внесены изменения в формулировки этих вопросов. На основании комментариев и предложений пациентов внесены дополнения по указанным вопросам и созданы следующие их формулировки: вопрос №5 «Вынуждает ли изжога менять питание?», вопрос №10 «Если Вы принимаете лекарства, мешает ли их прием Вашей повседневной деятельности?». Также внесено дополнение в инструкцию к опроснику – вместо формулировки «симптомы» использована формулировка «симптомы (проблемы)». В результате создана вторая тест-версия опросника GERD-HRQL. Дополнительное тестирование второй тест-версии опросника GERD-HRQL проведено в группе респондентов с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта ($n=7$, средний возраст 43 года, мужчины – 4, женщины – 3). По результатам тестирования определяли понятность, удобство и легкость оценки вопросов №5 и 10, а также опросника в целом. Показатель «понятность» составил 0,95 балла, «удобство оценки» – 0,92, «легкость

оценки» – 0,97. В результате средний показатель внешней валидности увеличился и составил 0,96 балла. Полученные данные позволили считать результаты тестирования второй тест-версии опросника GERD-HRQL удовлетворительными (табл. 2).

Финальная тест-версия опросника GERD-HRQL

На последнем этапе проведена заключительная экспертиза всех переводов опросника GERD-HRQL при участии координатора проекта, психолога, лингвиста, клиницистов, а также руководителя проекта. По результатам экспертной оценки утверждена окончательная тест-версия GERD-HRQL на русском языке, эквивалентная оригиналу и соответствующая этнолингвистическим особенностям популяции.

Заключение

В процессе языковой и культурной адаптации опросника GERD-HRQL осуществлена процедура последовательных переводов, создана русская версия инструмента, проведено ее тестирование в группе пациентов с ГЭРБ для оценки функциональной, структурной и операционной эквивалентности, осуществлена адаптация опросника к этнолингвистическим особенностям популяции. На основании данных тестирования инструмента с последующим децентрацией и внесением изменений в тест-версии опросника установлен высокий показатель внешней валидности русской версии опросника GERD-HRQL. Проведенное тестирование показало, что опросник в целом хорошо воспринимается пациентами, удобен и прост в применении.

Для завершения процедуры разработки русской версии GERD-HRQL необходимо проведение исследования для оценки психометрических свойств опросника – его надежности, валидности и чувствительности, после чего опросник может быть рекомендован для применения в научных исследованиях и клинической практике для оценки симптомов и

проблем, влияющих на качество жизни больных ГЭРБ, на разных этапах диагностики и лечения с целью совершенствования качества медицинской помощи данной категории пациентов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Такеда», однако это не оказало влияния на результаты выполненного анализа и их представление в рамках данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Достижения в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*. 2007;2:49-52 [Mayev IV, Kucheryavyy YuA. Advances in the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Farmateka*. 2007;2:49-52 (In Russ.)].
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75-95 [Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2017;27(4):75-95 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
3. Savarino E, Marabotto E, Bodini G, et al. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(3):175-83. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02383-2
4. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-40. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589
5. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;5:15-24 [Kaybysheva VO, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, et al. Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2013;5:15-24 (In Russ.)].
6. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76-83 [Mayev IV, Barkalova EV, Novsepyan MA, et al. Possibilities of high-resolution pH-impedance manometry and manometry in the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):76-83 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789276-83
7. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология (Прил. к журналу Consilium Medicum)*. 2013;2:9-14 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prospects for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2013;2:9-14 (In Russ.)].
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Mayev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophagoprotection. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387
9. Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. *Dis Esophagus*. 2007;20:130-4. doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00658.x
10. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, et al. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg*. 1996;183(3):217e24.
11. Castelijns PS, Ponten JE, vd Poll MC, et al. Quality of life after Nissen fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease: Comparison between long- and short-term follow-up. *J Min Access Surg*. 2018;14:213-20. doi: 10.4103/jmas.JMAS_75_17
12. Santos G de C, Da Mota PR, Fabrini DS, et al. Evaluation of Health-Related Quality of Life (HRQL) in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Before and After Nissen Fundoplication. *Surgery Bras J Video-Sur*. 2010;3(1):24-9.
13. Bullinger M, Power MJ, Aaronson NK, et al. Creating and evaluating cross-cultural Instruments. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; p. 659-68.
14. Bullinger M, Alonso A, Apolone G, et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA approach. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:913-23. doi: 10.1016/S0895-4356(98)00082-1
15. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25:3186-91. doi: 10.1097/00007632-200012150-00014
16. Wild D, Grove A, Martin M, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8(2). doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x
17. Guidelines for Best Practice in Cross-Cultural Surveys. 2016; p. 842.
18. Ионов Т.И. Принципы языковой и культурной адаптации опросников оценки качества жизни. *Вестн. Межнационального центра исследования качества жизни*. 2018;31-32:12-7 [Ionova TI. The principles of linguistic and cultural adaptation of questionnaires for assessing the quality of life. *Bulletin of the International Center for the Study of Quality of Life*. 2018;31-32:12-7 (In Russ.)].
19. Yasir Arafat SM, Rahman Chowdhury Hafi zur, Shalahuddin Qusar, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric validation of research instruments: A methodological review. *J Behav Health*. 2016;5(3):129-36. doi: 10.5455/jbh.20160615121755
20. Ahmad Badrudzwanullah Zun, Mohd Ismail Ibrahim, Ariffin Marzuki Mokhtar, et al. Translation, Cross-Cultural Adaptation, and Validation of the Hospital Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems (HCAHPS) into the Malay Language. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:2054-67. doi: 10.3390/ijerph16112054

Поступила 04.03.2020

Хронический гастрит: современное состояние проблемы

О.Н. Минушкин¹, И.В. Зверков¹, Н.В. Львова², Ю.С. Скибина¹, В.С. Иневатова³

¹ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³АО «МЦК Чеховский филиал», Чехов, Россия

Резюме

Цель. Оценить современный взгляд на проблему хронического гастрита билиарного и эффективность препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Гринтерол в лечении больных хроническим антральным рефлюкс-гастритом (билиарным).

Материалы и методы. В работе приведены современные представления о хроническом гастрите, рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза. Представлены современные классификации и отношение авторов работы к ним. Клинические исследования проведены у 50 больных хроническим антральным рефлюкс-гастритом билиарным (32 женщины и 18 мужчин) в возрасте от 20 до 80 лет (средний возраст – 50,3±8,0 года). В лечении использован препарат Гринтерол в суточной дозе 12,5 мг/кг массы тела в течение 4 нед.

Результаты. Среди больных хроническим антральным гастритом выделены пациенты с рефлюкс-гастритом билиарным, патогенетическим фактором которого является повреждающее свойство агрессивных желчных кислот. Основным средством лечения таких больных являются препараты УДХК (в настоящем исследовании использован Гринтерол в суточной дозе 12,5 мг/кг массы тела); продолжительность лечения – 4 нед. Общая эффективность (по эндоморфологическим данным) составила 76%, по клиническим данным – 100%.

Обсуждение. Критическое рассмотрение используемых и предлагаемых к рассмотрению классификаций свидетельствует о том, что настало время для принятия новой классификации с выделением рефлюкс-гастрита билиарного. Лечение этой формы антрального гастрита эффективно препаратами УДХК.

Заключение. Выделение формы антрального рефлюкс-гастрита билиарного в отдельную классификационную группу научно обосновано. Полученные результаты дают основание считать, что для лечения больных хроническим билиарным рефлюкс-гастритом препаратами выбора являются препараты УДХК.

Ключевые слова: хронический гастрит, хронический антральный рефлюкс-гастрит (билиарный), Гринтерол.

Для цитирования: Минушкин О.Н., Зверков И.В., Львова Н.В. и др. Хронический гастрит: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 18–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000693

Chronic gastritis: modern state of the problem

O.N. Minushkin¹, I.V. Zverkov¹, N.V. Lvova², Yu.S. Skibina¹, V.S. Inevatova³

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;

²Moscow Research and Practical Centre for of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia;

³ICC Chekhov Branch, Chekhov, Russia

Aim. To evaluate the modern view on the problem of chronic gastritis and the effectiveness of the drug ursodexic acid (UHC) Grinterol in the treatment of patients with chronic antral reflux-gastritis (biliar).

Materials and methods. The work provides modern ideas about chronic gastritis, the issues of etiology and pathogenesis are considered. Contemporary classifications and the attitude of the authors of the work to them are presented. Clinical studies were conducted in 50 patients with chronic antral reflux-gastritis biliary (32 women and 18 men) between the ages of 20 and 80 years (average age – 50.3 to 8.0 years). The treatment uses the drug Grinterol in a daily dose of 12.5 mg/kg of body weight for 4 weeks.

Results. Among patients with chronic antral gastritis isolated patients with reflux-gastritis biliary, the pathogenetic factor of which is the damaging property of aggressive bile acids. The main treatment for such patients are drugs UHC (in this study (this study uses Grinterol at a daily dose of 12.5 mg/kg of body weight); the duration of treatment is 4 years. The overall efficiency (according to endomorphological data) was 76%, according to clinical data – 100%.

Discussion. Critical consideration of the classifications used and proposed for consideration indicates that the time has come for the adoption of a new classification with the allocation of reflux-gastritis biliary. Treatment of this form of antral gastritis is effective with UDHC drugs.

Conclusion. the selection of a form of antral reflux-gastritis biliar in a separate classification group is scientifically justified. The results suggest that for the treatment of patients with chronic biliary refluxdrugs of choice are drugs UDHC.

Keywords: chronic gastritis, chronic antral reflux gastritis (biliary), Grinterol.

For citation: Minushkin O.N., Zverkov I.V., Lvova N.V., et al. Chronic gastritis: modern state of the problem. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 18–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000693

ЖК – желчная кислота
УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ХГ – хронический гастрит
Н.р. – *Helicobacter pylori*

Хронический гастрит (ХГ) – группа хронических заболеваний желудка, которые морфологически характеризуются воспалением, дистрофическими и дисрениаторными процессами в слизистой оболочке желудка, а клинические проявления и их выраженность зависят от зоны поражения (тело желудка, антральный отдел, весь желудок); глубины

поражения и фазы воспаления, зависящей от возбудителя или повреждающего агента (бактериальное, вирусное, ауто-иммунное, химикотоксикоиндуцированное) [1].

Эпидемиология. Распространенность ХГ в популяции составляет 50–80% всего взрослого населения [2]. С возрастом частота ХГ увеличивается (так, до 50 лет ту или иную

форму ХГ имеют 60%, а в возрасте от 50 до 70 лет – 95% населения [3]).

В основу современной классификации ХГ положены соглашения, достигнутые на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее в 1990 г., которые дополнены в 1994 г. Согласно Сиднейской классификации выделяют острый гастрит и ХГ, по топографии – гастрит антрума, тела, антрума и тела (пангастрит); особые формы – гранулематозный, эозинофильный, лимфоцитарный, гипертрофический, реактивный. Активность процесса характеризуется воспалением (при остром гастрите – всегда, при хроническом – в стадии обострения). Активность воспаления определяется инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами – эпителии и собственной пластинки (за исключением особых форм). В зависимости от интенсивности и глубины инфильтрации выделяют 3 стадии:

- I стадия – умеренная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;
- II стадия – кроме собственной пластинки инфильтрация распространяется и на эпителий (поверхностный и ямочный);
- III стадия – наряду с инфильтрацией обнаруживаются и внутриямочные абсцессы.

Исходом любого ХГ является атрофия или метаплазия слизистой оболочки. Атрофия слизистой характеризуется нарастающим необратимым уменьшением количества желудочных желез, а метаплазия – замещением эпителии клетками, не свойственными желудочным (кишечными, реснитчатыми, пилорическими, панкреатическими). Кишечная метаплазия может быть полной – замещение тонкокишечными клетками и неполной – замещение толстокишечными клетками. Характеризуя степень выраженности метаплазии, ее оценивают как слабую, когда замещается 5% поверхности слизистой, умеренно выраженную – до 20% слизистой и выраженную – более 20% слизистой.

Из дополнений 1994 г. следует отметить введение визуальной аналоговой шкалы, дающей полуколичественную характеристику гистоморфологических изменений, степени колонизации *Helicobacter pylori* (H.p.) [4, 5].

Согласно рассматриваемой классификации выделяют: H.p.-ассоциированный гастрит антрального отдела желудка, аутоиммунный гастрит фундального отдела (тела) желудка, смешанный (мультифокальный) пангастрит.

Диагноз особых форм ХГ ставится методом исключения и подтверждается особенностями гистоморфологической картины. Следует помнить, что на H.p.-ассоциированные формы приходится 90%, аутоиммунную – 5% и другие формы – 5% [1]. Одна из частых форм ХГ (входящая в рубрику с неустановленной этиологией) – рефлюкс-гастрит, который относится к антральным. Он представляет разные формы как по морфологическим, так и этиологическим признакам:

- ХГ – тип C;
- ХГ токсикоиндуцированный;

- H.p.-ассоциированный;
- гипертрофический ХГ;
- реактивный ХГ;
- щелочной (билиарный) и др.

Рассматривая отдельные формы гастрита, следует заметить, что каким-то формам ХГ уделяется много внимания (научного, организационного, лечебного), другие формы ХГ рассматриваются в «групповом» варианте – прочие формы. Так, хронический билиарный рефлюкс-гастрит является одной из форм антрального гастрита, развивается в результате заброса дуоденального содержимого (желчные кислоты – ЖК, панкреатические ферменты, лизолецитин и другие компоненты рефлюктата) в желудок, раздражая (повреждая) преимущественно антральный отдел. Свое конкретное классификационное место билиарный рефлюкс-гастрит нашел в предложенной и обсуждаемой в настоящее время классификации Киотского консенсуса 2013 г. [6, 7], которая выделяет следующие формы ХГ:

- аутоиммунный;
- инфекционный: гастрит, вызванный H.p.; бактериальные гастриты (*Helicobacter hellmani*, *Enterococcus*, *Micobacteria*, вторичный сифилитический гастрит и др.);
- флегмона желудка;
- вирусный гастрит (энтеровирус, цитомегаловирус и др.);
- грибковый гастрит (мукоорбикоз, кандидоз, гистоплазмоз);
- паразитарный гастрит (*Cryptosporidium*, *Strongyloides*, *Stercorale*);
- гастрит, вызванный внешними причинами;
- гастрит, вызванный лекарствами;
- алкогольный;
- радиационный;
- химический;
- гастрит, вызванный билиарным рефлюксом.

В рекомендациях Киотского консенсуса кроме разных форм ХГ рассматриваются также вопросы диагностики и тактики ведения больных H.p.-ассоциированным гастритом. Они рассматривают H.p.-ассоциированную форму гастрита как инфекционное заболевание (что имеет отношение к эрадикации), а диспепсию – в рамках ХГ. По существу, эти рекомендации вошли в основу формирования рекомендаций Маастрихт-V с расхождением рекомендаций Маастрихт-IV в отношении функциональной желудочной диспепсии [8].

И наконец, последние рекомендации по лечению предраковых состояний и изменений эпителия желудка, обновленные (MAPS II), представлены Европейским обществом гастроинтестинальной эндоскопии (ESGS), Европейской группой по изучению H.p. и микробиоты (EHMSG) [9], которые в заключительной части констатируют:

1. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией подвержены риску развития аденокарциномы желудка.
2. Гистологически подтвержденная кишечная метаплазия – наиболее надежный маркер атрофии слизистой оболочки желудка.
3. Необходимо активно выявлять больных ХГ в стадии атрофии и кишечной метаплазии слизистой как антрального отдела, так и тела желудка, так как они под-

Сведения об авторах:

Зверков Игорь Владимирович – д.м.н., проф. каф. гастроэнтерологии ЦГМА. ORCID: 0000-0001-6210-8955

Львова Наталья Владимировна – к.м.н., вед. науч. сотр. МНПЦМРВСМ. ORCID: 0000-0002-0840-4590

Скибина Юлия Сергеевна – к.м.н., врач-лаборант каф. гастроэнтерологии ЦГМА. ORCID: 0000-0002-3946-4983

Иневатова Виктория Сергеевна – зав. отд. гастроэнтерологии АО «МЦК Чеховский филиал». ORCID: 0000-0002-9678-342X

Контактная информация:

Минушкин Олег Николаевич – д.м.н., проф., зав. каф. гастроэнтерологии ЦГМА. e-mail: oleg.minushkin@bk.ru; RCID: 0000-0002-7723-7992

вержены наиболее высокому риску развития аденокарциномы.

4. Тяжелую дисплазию и аденокарциному следует рассматривать как исход атрофии слизистой и ее предотвращать.

Эти важные положения должны вести к своевременной диагностике ХГ, используя для этого весь диагностический потенциал. За успешной диагностикой (в том числе и этиологической) следует проводить эрадикационное лечение (вне зависимости от возраста) с последующим динамическим наблюдением, интенсивность которого зависит от исходной позиции: есть или нет атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и их выраженность.

Диагностика. Так как ХГ – заболевание клинко-морфологическое, основным методом диагностики является эндоскопия, которая определяет зону распространения процесса (антральный отдел, тело, пангастрит) и дает возможность получения биоптата для установления морфологической формы ХГ (атрофия, метаплазия, активность воспаления), нередко помогает установить этиологию и особые формы поражения. Эндоскопы высокого разрешения позволяют определить площадь поражения (величину очага атрофии, метаплазии), в том числе и в динамике, позволяющей оценить интенсивность процесса. При наличии дисплазии дает возможность установить показания к резекции слизистой или резекции желудка.

Диагностические исследования должны закончиться формулированием диагноза, который определяет характер лечения, его продолжительность и интенсивность, характер наблюдения.

Диагноз:

1. ХГ, антральный (тело желудка, пангастрит); *H.p.*-ассоциированный (другие формы) в стадии обострения (ремиссии), степень активности – 2 (1, 3).
2. ХГ, антральный, состояние после успешной эрадикации; умеренная лимфоцитарная инфильтрация; сохраненная секреторная функция желудка.
3. ХГ (с поражением тела и антрального отдела) с атрофией слизистой, кишечной метаплазией (очаг в антральном отделе 20×24 мм); билиарный рефлюкс-гастрит, стадия обострения.
4. ХГ (пангастрит), атрофия слизистой, кишечная метаплазия (в теле и антральном отделе, очаг 40×30 мм) с дисплазией легкой степени.
5. ХГ, антральный, *H.p.*-отрицательный, вызванный билиарным рефлюксом, в стадии обострения, стадия активности – 2, сохраненная желудочная секреция.

Мы специально привели формулировки нескольких диагнозов с целью показать, что от полноты составляющих диагноза зависят выбор лечения, его интенсивность, способ (консервативное, хирургическое) и интенсивность наблюдения (как часто повторять исследования и корректировать лечение).

На примере хронического билиарного рефлюкс-гастрита (который в отечественных исследованиях встречается нечасто) мы хотели продемонстрировать возможность лечения (не исключая общие принципы).

Общие принципы лечения ХГ:

- а) лечение больного ХГ должно быть индивидуализировано и зависеть от этиологии гастрита, стадии болезни, патогенеза и наличия осложнений;
- б) лечебное питание: начиная с 2003 г. специальной диеты в лечении ХГ не существует. На короткий отрезок времени (2–3 нед) в период обострения может быть назначена щадящая диета (частое, дробное, ме-

ханически и химически щадящее питание) с некоторым ограничением жиров, так как они задерживают эвакуацию из желудка. По мере купирования обострения – расширение диеты до полноценной с сохранением частоты и объема порций пищи;

- в) медикаментозное лечение [1–4, 10]:

А. Цели лечения ХГ:

- остановить (замедлить) прогрессирование морфологических (атрофических) изменений слизистой оболочки желудка путем общего и местного воздействия;
- восстановить расстройство моторики желудка, от которой зависят физиологический пассаж содержимого и рефлюксное повреждение пищевода;
- компенсировать (по возможности – восстановить) секреторную активность желудка;
- восстановить (компенсировать) метаболические процессы, ведущие к нормализации физиологической регенерации слизистой оболочки и восстановлению барьерной функции.

Б. Конкретные формы лекарственного воздействия и используемые лекарственные препараты.

При установленной этиологии ХГ (*H.p.*-ассоциированный антральный гастрит; установленные другие бактериальные, грибковые и пр.) провести эрадикационное лечение.

Согласно рекомендаций Маастрихт-V *H.p.*-ассоциированный антральный гастрит признан инфекционным заболеванием. Персистенция *H.p.* кроме антрального гастрита может приводить к развитию пептических язв, атрофии слизистой желудка, аденокарциномы желудка и MALT-лимфомы. Эрадикация *H.p.* предотвращает развитие этих осложнений. Биопсия антрального отдела позволяет не только диагностировать *H.p.*, но и оценить плотность его колонизации. Уреазный дыхательный тест – лучший для подтверждения эрадикации (проводится не ранее чем через 4 нед после завершения лечения) [11].

Продолжительность эрадикации – 14 дней, терапия четырехкомпонентная (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин, нитромидазол). После неудачной попытки терапии следует провести квадротерапию висмут-содержащую [12, 13]. После успешной эрадикации сохраняется эксэрадикационный гастрит, который фиксируется около года при отсутствии прогрессирования атрофии (метаплазии). В отношении обратного развития атрофии мнения расходятся и требуются время и более веские доказательства для окончательного решения этого вопроса.

Важным аспектом успешной эрадикации *H.p.* у больных ХГ в сочетании с железодефицитной анемией является преодоление резистентности к препаратам железа.

У больных ХГ с сохраненной/повышенной желудочной секрецией нередко имеется необходимость связать/уменьшить продукцию соляной кислоты. Однако длительное использование ингибиторов протонной помпы чревато осложнениями (иногда тяжелыми – гипокальциемией с переломами шейки бедра). В этом отношении активно обсуждается вопрос об использовании антацидов [10], хотя и они склонны к метаболическим осложнениям, которые можно вовремя диагностировать и компенсировать (дозой, антацидами из группы невсасывающихся).

В последнее время вновь появился интерес к использованию в лечении ХГ препарата Пепсан-Р. Этот интерес связан в первую очередь с тем, что гвайазулен, входящий в состав препарата, блокирует тучную клетку (блокируя при этом выход гистамина), а также адсорбирует ЖК и лизолецитин, что важно в лечении по крайней мере отдельных форм хронического антрального гастрита [14, 15].

Таблица 1. Результаты эзофагогастродуоденоскопии у больных хроническим билиарным рефлюкс-гастритом (n=50) до и после лечения

№	Исследуемые показатели	До лечения, n (%)	После лечения, n (%)
1	Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	27 (54)	27 (54)
2	Отсутствие изменений терминального отдела пищевода	10 (20)	44 (88)
3	Катаральный эзофагит	19 (38)	6 (12)
4	Желчь в просвете желудка	50 (100)	3 (6)
5	Антральный гастрит поверхностный	48 (96)	2 (4)
6	Антральный гастрит эрозивный	2 (4)	нет
7	Поверхностный гастрит тела желудка	37 (74)	18 (36)
8	Эндоскопическая pH-метрия:		
	гиперацидность	5 (10)	3 (6)
	нормацидность	37 (74)	37 (74)
	гипоацидность	7 (14)	9 (18)
	анацидность	1 (2)	1 (2)

И наконец, нам хочется представить материалы собственных исследований по лечению хронического билиарного рефлюкс-гастрита, тем более что таких исследований в России немного [15].

Так как билиарный рефлюктат состоит из ЖК, лизолецитина, панкреатических ферментов, то они и являются повреждающими агентами. Следует заметить, что ЖК в общем пуле неравнозначны: повреждающим эффектом обладают 95%, и только у 5% эти эффекты отсутствуют. Данное обстоятельство очень важно, так как имеется возможность изменить метаболизм и синтез ЖК с увеличением в пользу нетоксичных. Нетоксичной является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Наиболее известные препараты УДХК на отечественном фармакологическом рынке: Урсосан (Чехия), Урсофальк (Германия), Урдокса, Урсодез, Урсолив, Экхол (Россия), Гринтерол (Латвия).

Цель исследования – оценить эффективность препарата УДХК Гринтерол в лечении больных хроническим антральным рефлюкс-гастритом (билиарным).

Материалы и методы

К исследованию приняты 50 больных (32 женщины и 18 мужчин) в возрасте от 20 до 80 лет (средний возраст – 50,3±8,0 года); длительность заболевания составила 14,6±1,9 года (по данным анамнеза). Все больные имели сочетанную патологию: холецистэктомия – 10 (20%) больных, хронический панкреатит – 9 (17,5%), синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки – 10 (20%), те или иные функциональные расстройства толстой кишки – 21 (43,5%). Не исключено, что сопутствующая патология изменяла внутрикишечное (внутрибрюшное) давление и способствовала рефлюксу желчи в желудок.

Непременное условие включения больных в исследование – исключение персистенции *H.p.*, для чего у всех больных при эндоскопии брали 2 биоптата (из антрального отдела и тела желудка). С помощью морфологической окраски по Гимзе и быстрым уреазным тестом исключались *H.p.*-инфекция и другие микробные формы. Второе непременное условие отбора больных – наличие желчи в желудке.

Критерии не включения: больные хроническим антральным гастритом с поражением тела желудка (неуточненным); больные с сочетанными формами ХГ (*H.p.*-ассоциированный, аутоиммунный ХГ тела желудка и др.); больные с особыми формами ХГ.

Критерии исключения: отказ больного от проведения исследования.

Описание медицинского вмешательства. Больные получали терапию препаратом УДХК Гринтерол в суточной дозе 12,5 мг/кг массы тела в 2 приема (на ночь и до еды утром) в течение 28 дней. Исследование проводилось как открытое контролируемое. Суточная доза препарата взята согласно методическим рекомендациям «Препараты урсодезоксихолевой кислоты в клинической практике» [16].

Эффективность лечения оценивалась по:

- морфологическим признакам в динамике;
- динамике клинического симптомокомплекса;
- переносимости (по регистрации осложнений, общего анализа крови и биохимического симптомокомплекса).

Гастроскопию проводили дважды – исходно и по окончании исследования.

Результаты

Результаты обследования и лечения больных хроническим билиарным рефлюкс-гастритом представлены в табл. 1, 2, из данных которых следует, что все больные имели те или иные клинические проявления. Боли, тошнота, изжога и отрыжка могут быть отнесены к проявлениям основной патологии. Они формируются преимущественно моторно-тонической функцией желудка, двенадцатиперстной кишки и тонусом сфинктерного аппарата. Такие проявления, как вздутие живота, расстройства стула (запор, послабление), носят ассоциативный характер и формируются моторными расстройствами кишечника (органическая патология кишечника отвергнута); они формируют дуоденально-гастральный рефлюкс либо его активно поддерживают.

Данные динамической эндоскопии показали, что лечение Гринтеролом в течение 4 нед в указанных дозах привело к купированию не только клинических проявлений, но и полному купированию обострения рефлюкс-гастрита у 76% больных и перевело процесс в стадию ремиссии (клинической), а если и сохранялись морфо-эндоскопические признаки воспаления, то их выраженность стала значительно меньше. Исследование носило протокольный характер и другого лечения больные не получали, что дало нам основание связать эффект с повышением уровня «нетоксичных» ЖК в общем пуле.

Переносимость лечения больными оценивалась вполне удовлетворительно; у 3 больных, начиная с 12-го дня, зафик-

Таблица 2. Динамика клинических симптомов заболевания у больных хроническим билиарным рефлюкс-гастритом (n=50) до и после лечения

№	Клинические симптомы	До лечения, n (%)	После лечения, n (%)		Сроки купирования, дни
			сохранились	купированы	
1	Боль в животе	31 (62%)	2 (4%)	29 (58%)	13,1±7,0
2	Изжога	12 (24%)	2 (4%)	10 (20%)	15,7±4,2
3	Тошнота	28 (56%)	0	28 (56%)	10,3±3,9
4	Отрыжка	8 (16%)	0	8 (16%)	11,2±4,4
5	Вздутие живота	34 (68%)	5 (10%)	29 (58%)	17,7±8,8
6	Послабление стула	10 (20%)	2 (4%)	8 (16%)	23,7±6,8
7	Запор	6 (12%)	0	6 (12%)	17,0±5,7

сирована тенденция к послаблению стула, которая носила временный характер, а у больных с запором оценивалась положительно. К изменению лечения не привело. Какой-либо отрицательной динамики со стороны крови (общий и биохимический анализы) не зафиксировано.

Таким образом, по этой части настоящего исследования можно сделать следующие выводы:

- Среди больных хроническим антральным гастритом следует выделить группу, у которой основным повреждающим агентом являются ЖК (обладающие повреждающими свойствами). В общем пуле ЖК они составляют 95%.
- Основным средством лечения таких больных являются препараты УДХК (в настоящем исследовании использован Гринтерол в суточной дозе 12,5 мг/кг массы тела); продолжительность лечения – 4 нед. Общая эффективность (по эндоморфологическим данным) составила 76%, по клиническим данным – 100%.
- Полученные результаты дали нам основание считать, что для лечения больных хроническим билиарным рефлюкс-гастритом препаратами выбора являются препараты УДХК.

Заключение

В настоящей работе дано современное определение достаточно часто распространенной нозологии – ХГ. Частота патологии и ее исход (атрофия, кишечная метаплазия, диспла-

зия и трансформация в аденокарциному) заставляют ее рассматривать как весьма актуальную. В работе представлены все формы ХГ, основные механизмы патогенеза, диагностика, даны общие принципы лечения отдельных форм и используемые лекарственные препараты. Представлены классификации, как рекомендованные к использованию, так и предлагаемые к рассмотрению. Критическое рассмотрение их свидетельствует, что настало время для принятия новой, единой для всего медицинского сообщества классификации, что позволит объединить как научную разработку, так и организационные мероприятия. Рассматривая отдельные формы ХГ, мы пришли к заключению, что существуют формы гастрита (рефлюкс-гастрит билиарный), которые классификационно не обозначены в принятых рекомендациях.

Все это заставило нас выбрать указанную нозологию (хронический антральный рефлюкс-гастрит билиарный) и на ее примере рассмотреть и продемонстрировать лечение одной из форм. Мы рассмотрели диагностику, формулирование диагноза (что важно для практической гастроэнтерологии) и тактические вопросы. Лечение проводилось препаратом УДХК Гринтерол. Препарат достаточно новый для российской практики, он показал хорошую эффективность: 76% по эндоморфологическим данным и 100% по клиническим данным (протокольное исследование сроком 4 нед при дозе препарата 12,5 мг/кг массы тела) при отсутствии побочных эффектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Минушкин О.Н. Хронический гастрит: представления, диагностика, лечебные подходы. Мед. совет. 2007;1:71-6 [Minushkin ON. Chronic gastritis: representations, diagnosis, therapeutic approaches. *Medical advice*. 2007;1:71-6 (In Russ.)].
2. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Зверков И.В. Рациональная фармакотерапия хронического гастрита. *Эффективная фармакотерапия*. 2009;1:1-5 [Burdina EG, Minushkin ON, Zverkov IV. Rational formo-therapy of chronic gastritis. *Effective pharmacotherapy*. 2009;1:1-5 (In Russ.)].
3. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М., 2008 [Gastroenterology. National guideline. Ed. by VT Ivashkin, TL Lapina. Moscow, 2008 (In Russ.)].
4. Яковенко Э.П. Хронический гастрит, диагностика и лечение. Фарма-тека. 2009;8:50-4 [Yakovenko EP. Chronic gastritis, diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2009;8:50-4 (In Russ.)].
5. Bechi P, Cianchi F, Mazzanti R, et al. Reflux and pH: 'alkaline' components are not neutralized by gastric pH variations. *Dis Esophag*. 2000;13(1):51-5. doi: 10.1046/j.1442-2050.2000.00063.x. PMID: 11005332.
6. Tanaka A, Tokunaga K, Takahashi S. The practical assessment of *H. pylori* eradication. *Nihon Risho*. 2013;71(8):1388-93.
7. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Фарма-тека*. 2016;6:24-33 [Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, et al. The evolution of ideas about the definition, classification, diagnosis and treat-ment of gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *Farmateka*. 2016;6:24-33 (In Russ.)].
9. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019 Apr;51(4):365-88. doi: 10.1055/a-0859-1883. PMID: 30841008.

10. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2013;2:66-72 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. The role and place of antacids in modern algorithms for the treatment of acid-dependent diseases. *Farmateka*. 2013;2:66-72 (In Russ.)].
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):94-9 [Maev IV, Kucheryaviy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
12. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12. doi: 10.17116/terarkh20178985-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
13. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
14. Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Применение препарата «Пепсан Р» в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;4:1-4 [Loranskaya ID, Rakitskaya LG, Mamedova LD. The use of the drug "Pepsan R" in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2008;4:1-4 (In Russ.)].
15. Минушкин О.Н. Антацидные средства в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*. 2007;6:1-3 [Minushkin ON. Antacids in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Farmateka*. 2007;6:1-3 (In Russ.)].
16. Препараты урсодезоксихолевой кислоты в клинической практике. Методическое пособие. Изд. 2-е. 2016 [Ursodeoxycholic acid preparations in clinical practice. Toolkit. Ed. 2nd. 2016 (In Russ.)].

Поступила 06.04.2020.

Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в европейской части Российской Федерации: первые результаты

И.В. Маев¹, Д.Н. Андреев¹, В.М. Говорун², Е.Н. Ильина², Ю.А. Кучерявый¹, Т.С. Оганесян³,
Е.В. Мельникова⁴, О.В. Зайратьянц¹, Т.В. Парфенова⁵, Л.В. Дзеджеи⁵, Н.В. Кириллова⁶, Е.А. Маевская¹,
А.К. Фоменко¹, Е.Г. Лобанова¹, А.В. Заборовский¹, К.А. Крюков⁷

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль, Россия;

⁵ООО Лаборатория «Литех», Москва, Россия;

⁶ООО НПФ «Литех», Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Резюме

Цель. Определить первичную антибиотикорезистентность штаммов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), изолированных от пациентов, проживающих в европейской части Российской Федерации.

Материалы и методы. В рамках клинико-лабораторного исследования в период с 2015 по 2018 г. проанализировано 27 гастробиопсийных образцов, полученных от *H. pylori*-инфицированных пациентов. Верификация инфицированности *H. pylori* проводилась с помощью быстрого уреазного теста, а также ¹³C-уреазного дыхательного теста. Значения минимальной подавляющей концентрации антибиотиков определяли диффузионным методом с применением полосок E-тест (BioMerieux, Франция) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Чувствительность изолятов определяли к 6 антибактериальным препаратам (амоксикаллин, кларитромицин, метронидазол, левофлоксацин, тетрациклин, рифампицин).

Результаты. Согласно полученным данным, резистентность к амоксициллину составила 0%, кларитромицину – 11,1%, метронидазолу – 59,3%, левофлоксацину – 3,7%, тетрациклину – 0%, а рифампицину – 14,8%. Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована у 2 (7,4%) изолятов.

Заключение. Первые результаты оценки антибиотикорезистентности *H. pylori* в европейской части РФ свидетельствуют о низкой резистентности микроорганизма к кларитромицину и достаточно высокой к метронидазолу.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, резистентность, чувствительность, антибактериальные препараты, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол, левофлоксацин.

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Говорун В.М. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в европейской части Российской Федерации: первые результаты. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 24–28. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000761

Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the European part of the Russian Federation: first results

I.V. Maev¹, D.N. Andreev¹, V.M. Govorun², E.N. Ilina², Yu.A. Kucheryavyy¹, T.S. Oganessian³, E.V. Melnikova⁴,
O.V. Zayratyants¹, T.V. Parfenova⁵, L.V. Dzhezheia⁵, N.V. Kirillova⁶, E.A. Maevskaya¹, A.K. Fomenko¹, E.G. Lobanova¹,
A.V. Zaborovskii¹, K.A. Kriukov⁷

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Federal Research And Clinical Center of Physical-Chemical Medicine Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №4, Moscow, Russia;

⁴Medical Center for Diagnostics and Prevention, Yaroslavl, Russia;

⁵Laboratory "Litekh", Moscow, Russia;

⁶"Litekh", Moscow, Russia;

⁷Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Aim. Determine the primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) strains isolated from patients living in the European part of the Russian Federation.

Materials and methods. As part of a clinical laboratory study, from 2015 to 2018, 27 gastrobiopsy samples obtained from *H. pylori*-infected patients were analyzed. *H. pylori* infection was verified using a rapid urease test or a ¹³C-urea breath test. The values of the minimum inhibitory concentration (MIC) of antibiotics were determined by the diffusion method using E-test strips (BioMerieux, France) according to the recommendations of the manufacturer. The sensitivity of the isolates was determined for 6 antibacterial drugs (amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, levofloxacin, tetracycline, rifampicin).

Results. According to the data obtained, resistance to amoxicillin was 0%, clarithromycin – 11.1%, metronidazole – 59.3%, levofloxacin – 3.7%, tetracycline – 0%, and rifampicin – 14.8%. Dual resistance to clarithromycin and metronidazole was recorded in two isolates (7.4%).

Conclusion. Thus, the first results of the evaluation of *H. pylori* antibiotic resistance in the European part of the Russian Federation indicate a low resistance of the microorganism to clarithromycin and quite high to metronidazole.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, resistance, sensitivity, antibacterial drugs, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, levofloxacin.

For citation: Maev I.V., Andreev D.N., Govorun V.M., et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the European part of the Russian Federation: first results. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 24–28. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000761

ДИ – доверительный интервал
КРС – крупный рогатый скот

МПК – минимальная подавляющая концентрация
ЭТ – эрадикационная терапия

Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) является одним из наиболее распространенных патогенов человека, инфицирование которым в значительной степени повышает риск развития целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны [1, 2]. Согласно последним национальным и зарубежным рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых, эрадикационная терапия (ЭТ) должна назначаться всем инфицированным пациентам [3–5]. Данная тактика позволяет добиться разрешения воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) [6–8].

Согласно материалам консенсуса Маастрихт V (2015 г.), выбор схемы ЭТ должен основываться на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира [4]. Структура резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам варьирует в различных географических регионах и странах, что объясняет невозможность применения единой унифицированной схемы лечения данной инфекции [9–11]. Согласно последнему метаанализу 2018 г., обобщившему ре-

зультаты 178 исследований, в Европе регистрируются следующие показатели первичной резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам: кларитромицин – 18% (95% доверительный интервал – ДИ 16–20%), метронидазол – 32% (95% ДИ 27–36%), левофлоксацин – 11% (95% ДИ 9–13%), амоксициллин и тетрациклин – 0% (95% ДИ 0–0%) [12]. В России, согласно представленной в национальных рекомендациях систематизации данных по устойчивости микроорганизма, полученных за последние 10 лет, средний уровень резистентности к кларитромицину составил 8,3%, к метронидазолу – 35,8%, а двойной устойчивости к обоим препаратам – 3,3% [3]. Тем не менее стоит признать, что в большинстве проанализированных работ сбор материала осуществлялся более 5 лет назад, что, учитывая постоянную динамику чувствительности микроорганизма, требует постоянной актуализации.

Цель исследования – определить первичную антибиотикорезистентность штаммов *H. pylori*, изолированных от пациентов, проживающих в европейской части Российской Федерации (Москва, Ярославль).

Материалы и методы

В рамках клинико-лабораторного исследования в период с 2015 по 2018 г. проанализировано 27 гастробиопсийных образцов, полученных от *H. pylori*-инфицированных пациентов [15 – мужчин, 12 – женщин, средний возраст – 53 года (95% ДИ 45,0–57,05)].

Верификация инфицированности *H. pylori* проводилась с помощью быстрого уреазного теста, а также ¹³C-уреазного дыхательного теста. У всех пациентов проводился сбор лекарственного анамнеза – факта приема антибактериальных препаратов группы макролидов (кларитромицин, эритромицин, азитромицин, джозамицин, рокситромицин), нитроимидазолов (метронидазол, тинидазол) и фторхинолонов (левофлоксацин, цiproфлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин) в периоде 3 лет до включения в исследование.

Всем пациентам методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «GastroPanel» (Biohit, Финляндия) определяли сывороточные концентрации пепсиногена I, пепсиногена II, а также гастриина-17. Референсные значения: пепсиноген I (30–165 мкг/л), пепсиноген II (3–15 мкг/л), гастрин-17 (1–10 пмоль/л).

Помимо этого, проводилось патоморфологическое исследование биоптатов антрального отдела и тела желудка для оценки гистологических признаков выраженности воспаления и атрофии с последующим определением интегрального показателя по системе OLGА (Operative Link for Gastritis Assessment). Для этого полученные при биопсии фрагменты слизистой оболочки фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего материал подвергали стандартной гистологической обработке с заливкой в парафиновую среду по общепринятой методике. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общепатологических изменений слизистой оболочки.

Биопсийный материал поступал в микробиологическую лабораторию для первичного посева на 2 питательные

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Говорун Вадим Маркович – акад. РАН, д.б.н., ген. директор ФГБУ «ФНКЦ Физико-химической медицины» ФМБА России. ORCID: 0000-0003-0837-8764

Ильина Елена Николаевна – чл.-кор. РАН, д.б.н., зам. ген. директора по научной работе ФГБУ «ФНКЦ Физико-химической медицины» ФМБА России. ORCID: 0000-0003-0130-5079

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Оганесян Татьяна Сергеевна – к.м.н., ГБУЗ ГКБ №4. ORCID: 0000-0003-2980-1007

Мельникова Екатерина Владимировна – к.м.н., зам. ген. директора по научной работе ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики». ORCID: 0000-0003-3352-5949

Зайратьянц Олег Вадимович – д.м.н., проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-3606-3823

Парфенова Татьяна Витальевна – с.н.с., ООО «Лаборатория Литех». ORCID: 0000-0001-6631-1993

Джеджема Луиза Важаевна – зав. КДЛ ООО «Лаборатория Литех». ORCID: 0000-0003-2299-4483

Кириллова Наталья Валерьевна – с.н.с., ООО НПФ «Литех». ORCID: 0000-0003-3281-1695

Маевская Евгения Андреевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3323-3279

Фоменко Алексей Константинович – клинический ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1794-7263

Лобанова Елена Георгиевна – д.м.н., проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3426-1843

Заборовский Андрей Владимирович – д.м.н., зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-7923-9916

Крюков Кирилл Андреевич – студент 4-го курса ФГБОУ ВО ЯГМУ. ORCID: 0000-0002-5598-6132

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам. Пограничные значения МПК

Антибактериальный препарат	Значения МПК, мг/л	
	Ч _{≤*}	У _{>**}
Амоксициллин (AMC)	0,12	0,12
Левифлоксацин (LVX)	1	1
Кларитромицин (CLR)	0,12	0,5
Тетрациклин (TET)	1	1
Рифампицин (RIF)	1	1
Метронидазол (MET)	8	8

*Чувствительный; ** устойчивый.

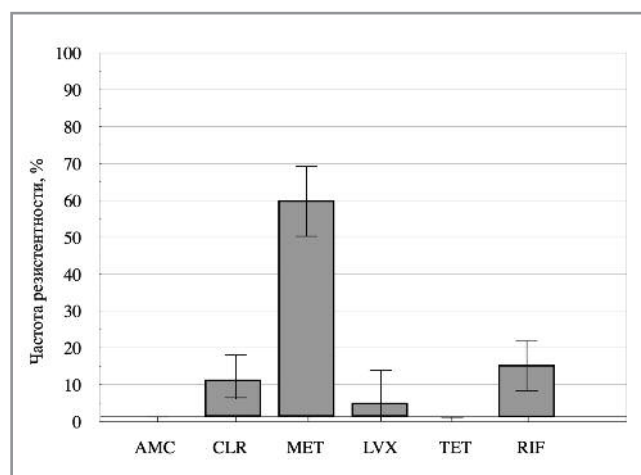


Рис. 1. Уровень резистентности выделенных изолятов к антибактериальным препаратам.

среды – селективную и неселективную. В составе неселективной среды основа агары Columbia (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd, India) с добавлением 7% дефибринированной крови КРС (крупного рогатого скота) (ООО «ЛейТран», Москва, Россия). В состав селективной среды входит основа агары Columbia с добавлением 7% дефибринированной крови КРС, 1% добавки IsoVitaleX (Becton, Dickinson and Company, США) и селективной добавки Dent (Oxoid Ltd, Великобритания). Культивировали при 37°C в течение 10 дней в микроаэрофильных условиях с использованием Анаэроостата АЭ-01 и газогенерирующих пакетов «Кампилогаз» (ООО «НИКИ МЛТ», Санкт-Петербург, Россия). Состав газовой среды: 5–7% кислорода, 8–10% углекислого газа. Рост культуры проверяли каждые 48 ч. Выросшие бактерии тестировали на способность продуцировать уреазу и каталазу. При наличии роста идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI ToF масс-спектрометрии с применением анализатора Autoflex III Smartbeam (Bruker Daltonics, Германия) и программного пакета MALDI Biotyper 3.1 (Bruker Daltonics, Германия).

Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков определяли диффузионным методом с применением полосок E-тест (BioMerieux, Франция) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Чувствительность определяли к 6 антибактериальным препаратам (амоксикаллин, кларитромицин, метронидазол, левифлоксацин, тетрациклин, рифампицин) согласно «Клиническим рекомендациям определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (МАКМАХ, ноябрь 2014 г.); табл. 1.

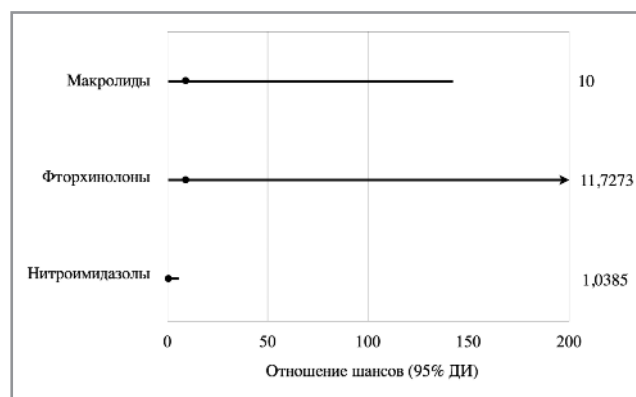


Рис. 2. Риск наличия резистентности у лиц с предшествующим по данным лекарственного анамнеза приемом антибактериальных препаратов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Отношение шансов при оценке влияния предшествующей антибиотикотерапии на наличие резистентности вычислялось с использованием точного критерия Фишера. Для всех статистических методов различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

От каждого участника исследования до начала его проведения получено информированное согласие на добровольное участие в исследовании и проведение всех необходимых клинических процедур.

Результаты

В исследовании проанализировано 27 гастробиоптатов, полученных от *H. pylori*-инфицированных пациентов. Согласно морфологическому исследованию, у преобладающего большинства лиц (83,3%) по системе OLGA идентифицировалась I стадия (хронический активный атрофический гастрит с атрофией в антральном отделе). У обследованных лиц медиана уровня пепсиногена I составила 96,24 мкг/л (95% ДИ 72,39–167,43), пепсиногена II – 17,28 мкг/л (95% ДИ: 13,46–38,25), гастрин-17 – пмоль/л 13,04 (95% ДИ 10,59–18,98).

После выделения чистой культуры клеток штаммы *H. pylori* тестировались на чувствительность к антибиотикам. Согласно полученным данным, резистентность к амоксициллину составила 0%, кларитромицину – 11,1%, метронидазолу – 59,3%, левифлоксацину – 3,7%, тетрациклину – 0%, а рифампицину – 14,8% (табл. 2; рис. 1). Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована у 2 (7,4%) изолятов. При сопоставлении результатов чувствительности изолятов с лекарственным анамнезом пациентов выявлена тенденция к более высокому риску наличия резистентности у лиц с предшествующим приемом макролидов и фторхинолонов, однако статистически незначимая (рис. 2).

Обсуждение

Инфекция *H. pylori* является ведущим этиологическим фактором различных заболеваний гастроудоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1]. Согласно современным рекомендациям основным методом профилактики и лечения

Таблица 2. Показатели МПК выделенных изолятов (мг/л)

Номер образца	Амоксициллин (AMC)	Левифлоксацин (LVX)	Кларитромицин (CLR)	Тетрациклин (TET)	Рифампицин (RIF)	Метронидазол (MET)
1.	0,016	0,002	0,016	0,064	0,064	256
2.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,75	8
3.	0,016	0,016	0,023	0,016	0,38	256
4.	0,023	0,25	0,064	0,016	0,094	256
5.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,75	0,032
6.	0,016	0,004	0,016	0,047	0,25	256
7.	0,016	0,003	0,016	0,016	0,012	256
8.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,002	0,016
9.	0,016	0,25	0,016	0,032	0,125	0,25
10.	0,016	0,002	0,016	0,016	1,5	2
11.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,002	0,016
12.	0,016	0,5	0,094	0,047	0,38	0,38
13.	0,016	0,25	0,016	0,023	1	0,75
14.	0,016	0,094	0,016	0,016	32	256
15.	0,023	0,094	0,016	0,016	0,5	256
16.	0,023	0,38	0,047	0,094	6	256
17.	0,032	0,25	0,047	0,19	0,25	0,38
18.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,19	256
19.	0,032	0,125	0,016	0,094	8	256
20.	0,016	0,002	0,016	0,016	0,002	0,38
21.	0,016	0,38	0,016	0,047	0,25	256
22.	0,016	32	256	0,032	0,75	256
23.	0,016	0,064	0,032	0,016	0,5	256
24.	0,016	0,125	8	0,032	0,75	0,25
25.	0,032	0,003	0,016	0,047	0,32	0,75
26.	0,016	0,064	256	0,016	0,25	256
27.	0,016	0,016	0,032	0,016	0,047	16

H. pylori-ассоциированных заболеваний является проведение ЭТ [3, 4, 13]. С учетом того, что антибактериальные препараты на сегодняшний момент являются основными компонентами всех схем ЭТ инфекции *H. pylori*, эффективность данных препаратов, а следовательно, и протоколов ЭТ напрямую зависит от чувствительности микроорганизма к ним [11]. Резистентность к кларитромицину снижает эффективность тройной и последовательной схем ЭТ, тогда как резистентность к метронидазолу снижает эффективность только последовательной схемы ЭТ. Двойная резистентность как к кларитромицину, так и метронидазолу снижает эффективность последовательной и гибридной схем ЭТ, а также квадротерапии без препаратов висмута [14].

В настоящем клинико-лабораторном исследовании, оценивающем антибиотикорезистентность штаммов *H. pylori*, изолированных от пациентов, проживающих в европейской части Российской Федерации за период 2015–2018 гг., получены данные, свидетельствующие о низкой резистентности микроорганизма к кларитромицину (менее порога в 15%), что соответствует общей позиции экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации, изложенной в клинических рекомендациях 2018 г., основанной на анализе данных по устойчивости микроорганизма, полученных за последние 10 лет [3]. Вместе с тем результаты проведенного исследования, учитывая ограниченный набор клинических центров (Москва и Ярославль), носят предварительный характер и

требуют дальнейшей валидации в рамках последующего расширения работы и постоянной актуализации информации о динамике чувствительности микроорганизма. Действительно, чувствительность *H. pylori* непрерывно изменяется вследствие широкого применения (подчас необоснованного) антибактериальных препаратов для лечения других инфекционных заболеваний [11, 15, 16]. В частности, частое назначение кларитромицина для лечения респираторных инфекций и метронидазола при лечении протозойных инвазий увеличило первичную резистентность *H. pylori* к этим препаратам в популяции многих стран [16, 17]. В настоящем исследовании нам также удалось выявить тренд к высокому риску наличия резистентности у лиц с предшествующим по данным лекарственного анамнеза приемом макролидов и фторхинолонов, однако он оказался статистически незначим из-за ограниченной выборки пациентов. Вместе с тем в нескольких клинических работах отмечено, что использование макролидов в анамнезе является фактором риска неэффективности ЭТ [18–20]. Учитывая эти факты, Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) не рекомендует использование тройной схемы с кларитромицином у лиц, ранее принимавших макролидные антибактериальные препараты [5]. Согласно последним национальным клиническим рекомендациям, тройная терапия с кларитромицином остается приоритетной схемой ЭТ в России, однако экспертами постулируется необходимость

применять меры, способствующие повышению ее эффективности [3]. Действительно, недавние исследования демонстрируют субоптимальную эффективность 10-дневных курсов данного протокола в нашей стране [19, 21, 22]. Данный факт актуализирует пролонгацию лечения до 14 дней, а также оптимизацию этой схемы путем добавления четвертым компонентом препарата висмута или ребамипида, эффективность которых в этом аспекте продемонстрирована в недавних метаанализах [23–25].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. мед.* 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klin. Med.* 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
2. Suzuki H, Warren R, Marshall B. *Helicobacter Pylori*; Springer: Tokyo, Japan, 2016.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus. Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
5. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563
6. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
7. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676-82. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302240
8. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(10):628-38. doi: 10.1038/nrgastro.2014.99
9. Iwańczak F, Iwańczak B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the aspect of increasing antibiotic resistance. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21(5):671-80.
10. Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, et al. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(4):215-23. doi: 10.1590/S0004-28032016000400002
11. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
12. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-82.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007
13. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):94-9 [Maev IV, Kucheryavyy Yu.A, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
14. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:177-86. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028
15. Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter*. 2002;7:306-9.
16. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al.; Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254
17. Boyanova L, Ilieva J, Gergova G, et al. Numerous risk factors for *Helicobacter pylori* antibiotic resistance revealed by extended anamnesis: a Bulgarian study. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 1):85-93. doi: 10.1099/jmm.0.035568-0
18. Lim SG, Park RW, Shin SJ, et al. The relationship between the failure to eradicate *Helicobacter pylori* and previous antibiotics use. *Dig Liver Dis*. 2016;48(4):385-90. doi: 10.1016/j.dld.2015.12.001
19. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2016;4:75-81 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA, et al. The efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive*. 2016;88(4):75-81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688475-81
20. McNulty CA, Lasseter G, Shaw I, et al. Is *Helicobacter pylori* antibiotic resistance surveillance needed and how can it be delivered? *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(10):1221-30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05083.x
21. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-Eureg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):35-42 [Bordin DS, Embutnieks YV, Volozhanina LG, et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Therapeutic Archive*. 2018;90(2):35-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890235-42
22. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н. и др. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2014; 86(8):57-61 [Samsonov AA, Grechushnikov VB, Andreev DN, et al. Pharmacoeconomic evaluation of treatment in patients with *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Therapeutic Archive*. 2014;86(8):56-61 (In Russ.)].
23. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
24. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12565. doi: 10.1111/hel.12565
25. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9). pii: E1498. doi: 10.3390/jcm8091498

Поступила: 18.05.2020

Клинические проявления коморбидного течения желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени

Н.А. Черкашенко¹, М.А. Ливзан², Т.С. Кролевец²

¹ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, Омск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Резюме

Цель. Для повышения эффективности ведения пациентов определить диагностическую ценность клинических особенностей коморбидного течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Материалы и методы. В открытое сравнительное исследование включены 183 пациента с НАЖБП. Основная группа представлена пациентами с НАЖБП и ЖКБ ($n=88$), из которых 53 перенесли холецистэктомию (ХЭ), группа сравнения – пациенты с НАЖБП без ЖКБ ($n=95$). Проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование, в том числе оценка стадии фиброза печени с помощью эластометрии.

Результаты. В основной группе женщин статистически достоверно больше ($\chi^2=8,48$; $p\leq 0,01$). Имелись положительные корреляционные взаимосвязи возраста пациентов, длительности течения НАЖБП с наличием ЖКБ и ХЭ ($r_s=0,135$; $p\leq 0,01$ и $r_s=0,168$; $p\leq 0,01$ соответственно). Общая слабость и быстрая утомляемость более часто встречались у пациентов основной группы ($\chi^2=11,33$, $r_s=0,234$; $p\leq 0,01$ и $\chi^2=15,68$, $r_s=0,281$; $p\leq 0,01$ соответственно), а также ощущение горечи во рту ($\chi^2=11,66$; $p\leq 0,01$; $r_s=0,147$; $p\leq 0,01$). Среди лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ, чаще диагностирована ишемическая болезнь сердца (25% против 9,47% у пациентов группы сравнения; $p\leq 0,01$). Сочетание НАЖБП и ЖКБ ассоциировано с развитием сахарного диабета 2-го типа ($r_s=0,164$; $p\leq 0,01$). У лиц с сопутствующей ЖКБ и перенесенной ХЭ отмечаются более высокие показатели липопротеидов низкой плотности и γ -глутамилтранспептидазы ($r_s=0,228$; $p\leq 0,01$ и $r_s=0,298$; $p\leq 0,01$ соответственно). Достоверно выше число лиц с прогрессирующими стадиями фиброза в группе ЖКБ (26,31%), особенно у лиц после ХЭ (30,18%). Стадия фиброза печени имела положительную достоверно значимую взаимосвязь с ХЭ ($r_s=0,366$; $p\leq 0,01$).

Заключение. Коморбидное течение ЖКБ и НАЖБП клинически характеризуется симптомами диспепсии и общесоматическими жалобами. У пациентов с ЖКБ и перенесенной ХЭ установлена высокая распространенность сахарного диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца, отмечаются более высокие показатели липопротеидов низкой плотности и γ -глутамилтранспептидазы. Перенесенная ХЭ у пациентов, страдающих ЖКБ и НАЖБП, ассоциирована с формированием прогрессирующих стадий фиброза печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, клинические проявления, коморбидность.

Для цитирования: Черкашенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Клинические проявления коморбидного течения желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 29–36. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000764

Clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease

N.A. Cherkashchenko¹, M.A. Livzan², T.S. Krolevets²

¹West Siberian Medical Center, Omsk, Russia;

²Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Aim. To determine the diagnostic value of clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gallstone disease (GD) to improve the effectiveness of patient management.

Materials and methods. 183 patients with NAFLD were included into the open comparative study. The main group was represented by patients with NAFLD and GD ($n=88$), of which 53 patients underwent cholecystectomy (CE). The comparison group was represented by patients with NAFLD without GD ($n=95$). A standard laboratory and instrumental examinations were performed, including elastometry to assess of the stage of liver fibrosis.

Results. There were more women in the main group ($\chi^2=8.48$; $p\leq 0.01$). There were positive correlations between the age of patients and the duration of NAFLD with the presence of GD and CE ($r_s=0.135$; $p\leq 0.01$ and $r_s=0.168$; $p\leq 0.01$ respectively). Patients of the main group had the general weakness and fatigue ($\chi^2=11.33$, $r_s=0.234$; $p\leq 0.01$ and $\chi^2=15.68$, $r_s=0.281$; $p\leq 0.01$ respectively), as well as a bitter taste in the mouth ($\chi^2=11.66$; $p\leq 0.01$; $r_s=0.147$; $p\leq 0.01$). Coronary heart disease was diagnosed more often among people suffering from NAFLD and GD (25% vs 9.47% in patients of the comparison group, $p\leq 0.01$). Both of NAFLD and GD were associated with the development of type 2 diabetes ($r_s=0.164$; $p\leq 0.01$). Individuals suffering from GD after CE had higher LDL and GGT values ($r_s=0.228$; $p\leq 0.01$ and $r_s=0.298$; $p\leq 0.01$ respectively). The number of people with advanced fibrosis were significantly higher (26.31%) in the GD group, especially among people after CE (30.18%). The stage of liver fibrosis had a positive significant relationship with CE ($r_s=0.366$; $p\leq 0.01$).

Conclusion. Patients suffering from GD and NAFLD had a symptom of dyspepsia and general weakness. High prevalence of type 2 diabetes and coronary heart disease, high level of LDL and GGT were found in patients with GD and after CE. CE in patients suffering from GD and NAFLD was associated with the formation of progressive stages of liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, gallstone disease, clinical implications, comorbidity.

For citation: Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Krolevets T.S. Clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 29–36. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000764

АГ – артериальная гипертензия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – γ -глутамилтранспептидаза
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОТ/ОБ – соотношение объема талии к объему бедер
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХЭ – холецистэктомию
FGF – фактор роста фибробластов
FXR (farnesoid X receptor) – фарнезоид X-рецептора

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – мультифакторное заболевание, которое не связано с употреблением алкоголя в гепатотоксичных дозах, имеет различные гистологические варианты – от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита или фиброза и потенциально может прогрессировать до терминальной стадии заболевания печени, цирроза или рака печени [1]. Последствия НАЖБП не ограничиваются заболеваемостью и смертностью, ассоциированными с прогрессированием заболевания, так как заболевание тесно связано с внепеченочными рисками, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническую болезнь почек, сахарный диабет (СД) 2-го типа, остеопороз [2–5].

Биологические механизмы, с помощью которых НАЖБП приводит к ассоциированным с ней заболеваниям, полностью не установлены. Однако накопленные данные убедительно свидетельствуют о том, что периферическая резистентность к инсулину, дислипидемия, активация воспаления и фиброгенеза вследствие ожирения и гормональной активности висцеральной жировой ткани, изменение качественного и/или количественного состава кишечной микробиоты, ассоциированных с НАЖБП, имеют отношение к развитию и прогрессированию напрямую не связанных с ней заболеваний, [6–11], в том числе и желчнокаменной болезни (ЖКБ) [12].

Распространенность НАЖБП составляет от 6,3 до 33% с медианой 20% в общей популяции. В США достигает 46% среди взрослого населения [13–15]. ЖКБ развивается у 20% лиц общей популяции с преобладанием в некоторых этнических группах [16].

Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют частое сочетание НАЖБП и ЖКБ. Основываясь на данных крупного исследования, включающего анализ 7 800 441 выписного эпикриза, среди которых 32 347 (0,4%) и 271 049 (3,5%) включали диагноз НАЖБП и другие хронические заболевания печени, соответственно, выявлено, что НАЖБП в 3,5 раза чаще ассоциирована с ЖКБ, нежели другие заболевания желудочно-кишечного тракта [17]. Аналогичными являются данные, описанные отечественными специалистами, указывающие, что третья часть пациентов с НАЖБП на момент обследования имеют ЖКБ [18]. Метаанализ 12 наблюдательных исследований с включением 76 629 пациентов продемонстрировал, что у пациентов с НАЖБП риск возникновения ЖКБ больше в 1,5 раза [12]. Имеются данные о том, что пациенты с ЖКБ как в стадии формирования и наличия конкрементов, так и в постхолецистэктомическом периоде имеют повышенную общую смертность и смертность от ССЗ и рака [19, 20].

Ввиду высокой распространенности, сочетаемости НАЖБП и ЖКБ нам представляется интересным выявление клинических стигм коморбидного течения ЖКБ у больных НАЖБП.

Цель исследования – для повышения эффективности ведения пациентов определить диагностическую ценность клинических особенностей коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ.

Сведения об авторах:

Черкашенко Наталья Александровна – зав. терапевтическим отделением, врач-терапевт, гастроэнтеролог ФГБУЗ ЗСМЦ. ORCID: 000-003-3743-143X

Ливзан Мария Анатольевна – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-6581-7017; Scopus ID: 24341682600

Материалы и методы

Мы провели открытое сравнительное исследование пациентов с установленным диагнозом НАЖБП в возрасте старше 18 лет. Критериями исключения считались подозрение на чрезмерное и/или опасное употребление спиртных напитков по результатам опросников AUDIT и CAGE, также подозрение по результатам обследования на лекарственный гепатит, аутоиммунный, гемохроматоз или болезнь Вильсона–Коновалова. Из исследования исключались пациенты с циррозом печени, онкологическими заболеваниями, сопутствующими заболеваниями в случае недостижения целевых уровней основных показателей, характеризующих их течение и риски (такие как артериальная гипертензия – АГ, ишемическая болезнь сердца – ИБС, СД 2-го типа и др.). Нами сформирована исследовательская группа из 183 человек, среди которых 127 (69,39%) мужчин и 56 (30,6%) женщин. Средний возраст пациентов составил 48,9 года, в частности 46,9 года у мужчин и 53,1 года у женщин.

Для достижения цели исследования мы осуществили клиническое и лабораторное обследование пациентов, стандартное для лиц с заболеваниями гастроэнтерологического профиля. Из инструментальных методов диагностики применены ультразвуковое абдоминальное исследование и эластометрия печени для установления стадии фиброза печени.

Для определения диагностически ценных клинических признаков коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ полученные результаты обследования изучались в группах: в основную вошли пациенты, страдающие НАЖБП и ЖКБ ($n=88$), из которых 53 пациента перенесли холецистэктомию (ХЭ), в группу сравнения – пациенты, страдающие НАЖБП без ЖКБ ($n=95$).

Обработка результатов исследования и графический анализ данных проводились при помощи программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. При ненормальном распределении данные представлены в виде медианы (с указанием межквартильного размаха), при нормальном – в виде указания среднего и стандартного отклонения. Нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,01$. Сравнение 2 и более не связанных друг с другом групп проводили при помощи критерия Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis H test) и Манна–Уитни (Mann–Withney U test) для количественных показателей и с использованием точного двустороннего критерия Фишера (Fisher exact p), критерия сопряженности χ^2 Пирсона для номинальных данных. Взаимосвязи между показателями оценивались при помощи корреляционного анализа Спирмена (Spearman r_s).

Результаты

Выяснено, что в группе лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ, женщин статистически достоверно больше [36 (40,9%) пациенток, в группе сравнения – 20 (21,1%), $\chi^2=8,48$; $p \leq 0,01$]. При анализе распределения пациентов по возрасту как с наличием ЖКБ, так и без ЖКБ статистически достоверных различий не получено, так же как и в отношении давности НАЖБП. Вместе с тем имелись положительные корреляционные взаимосвязи возраста пациентов, длительности течения НАЖБП с наличием ЖКБ и ХЭ ($r_s=0,135$; $p \leq 0,01$ и $r_s=0,168$; $p \leq 0,01$ соответственно).

Контактная информация:

Кролевец Татьяна Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. Тел.: +7(913)156-04-14; e-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230; Scopus ID: 56848263100

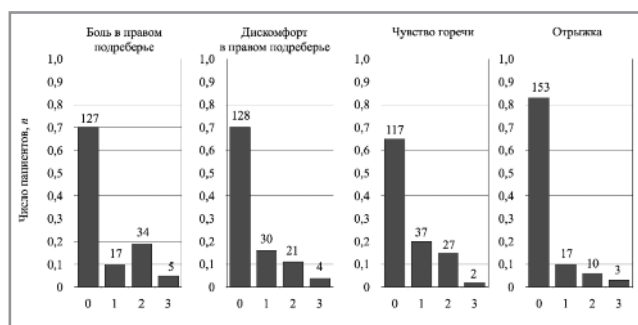


Рис. 1. Распределение пациентов, страдающих НАЖБП, по выраженности основных жалоб.

По результатам опроса пациентов с оценкой наличия и выраженности жалоб нами выявлено, что у 55 (30,05%) пациентов не имелось жалоб вовсе, а у 120 (65,57%) отсутствовали основные жалобы, указывающие на патологию гепатобилиарной системы (по критериям – боль в правом подреберье, дискомфорт в правом подреберье, отрыжка, горечь). Структура жалоб представлена в табл. 1.

Для оценки выраженности жалоб мы применяли балльную систему со следующей градацией:

- 0 – отсутствие симптомов;
- 1 – слабая выраженность симптома;
- 2 – умеренная выраженность симптома;
- 3 – выраженность симптома значительной степени.

На рис. 1 представлено распределение пациентов по выраженности основных жалоб.

Установлено, что такие жалобы, как боли в правом подреберье и дискомфорт в правом подреберье, одинаково часто встречаются как у лиц с наличием ЖКБ, так и у пациентов группы сравнения. Вместе с тем неспецифические симптомы, такие как общая слабость и быстрая утомляемость при привычной физической нагрузке, более часто

Таблица 1. Структура жалоб у пациентов, страдающих НАЖБП (n=183)

Жалоба	Пациенты, n	Пациенты, %
Боль в правом подреберье	56	30,6
Чувство тяжести (дискомфорт) в правом подреберье	55	30,1
Чувство горечи во рту	66	36,1
Отрыжка	30	16,4
Слабость	50	27,3
Утомляемость	52	28,4
Боль в эпигастрии	101	55,2
Изжога	95	51,9

встречались у пациентов основной группы ($\chi^2=11,34$, $r_s=0,234$; $p\leq 0,01$ и $\chi^2=15,68$, $r_s=0,281$; $p\leq 0,01$ соответственно). Достоверно чаще встречалось и ощущение горечи во рту ($\chi^2=11,66$; $p\leq 0,01$; $r_s=0,147$; $p\leq 0,01$), сила положительной взаимосвязи которого возрастала с фактом ХЭ ($r_s=0,231$; $p\leq 0,01$). Указанные отличия во встречаемости жалоб говорят о более частом проявлении синдрома диспепсии и общих симптомов среди пациентов основной группы.

При анализе сопутствующей патологии (табл. 2) выявлено, что среди лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ, чаще диагностирована ИБС (в целом 25% у пациентов с ЖКБ, включая ХЭ, против 9,47% у пациентов группы сравнения), что подтверждается наличием соответствующих положительных корреляционных связей ($r_s=0,207$; $p\leq 0,01$ для ЖКБ и $r_s=0,258$; $p\leq 0,01$ для ХЭ). В отношении заболеваний эндокринной системы мы обнаружили, что сочетание НАЖБП и ЖКБ ассоциировано с развитием СД 2-го типа ($r_s=0,164$; $p\leq 0,01$), тогда как отсутствие ЖКБ – с наличием предиабета (нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе) [$r_s=(-0,212)$; $p\leq 0,01$]. Указанные различия свидетельствуют о том, что коморбидное течение НАЖБП и ЖКБ можно отнести к метаболически активным. Нами также выявлено, что у лиц основной группы чаще в качестве сопутствующей патологии диагностирован хронический панкреатит. Вероятно, более частая встречаемость хронического панкреатита обусловлена как метаболическими факторами, общими для формирования НАЖБП и хронического панкреатита, так и определенной долей билиарно-зависимого поражения поджелудочной железы. Следует отметить, что у лиц, включенных в исследование, не встречалось тяжелого течения хронического панкреатита с выраженной панкреатической недостаточностью. По остальным анализируемым параметрам, таким как болезни органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, статистически достоверных различий не получено.

Нами также анализирован прием препаратов, необходимых для контроля сопутствующей патологии. Пациенты исследуемой когорты чаще принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл, периндоприл, эналаприл) – 42,23%, β -адреноблокаторы (бисопролол, небивалол) – 31,15%, антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан) – 16,39%, диуретики (гидрохлоротиазид, торасемид) – 20,77%, бигуаниды (метформин) – 27,2%, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – 26,2%, блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин) – 9,83%. Проведенный сравнительный статистический анализ выявил достоверно более частый прием амлодипина у пациентов с сопутствующей ЖКБ [13 (14,77%) в сравнении с 5 (5,26%) без ЖКБ ($\chi^2=4,66$; $p\leq 0,01$)]. В отношении статинов и диуретиков выявлено, что больший процент принимающих лиц среди сопутствующей ЖКБ в подгруппе с сохраненным желчным пузырем (процент принимающих статины в подгруппе с сохраненным желчным пузырем составил 17,14%, в подгруппе с удаленным желчным пузырем – 41,51%, в

Таблица 2. Распространенность сопутствующей патологии в группах сравнения (значения указаны в процентах от общего числа пациентов в каждой исследовательской группе)

Сопутствующая патология	Хронический панкреатит*	ИБС*	АГ	СД 2-го типа	Нарушенная толерантность*
Группа сравнения (n=95)	87,23	9,47	64,21	11,58	28,42
Группа НАЖБП + ЖКБ (n=35)	97,14	14,29	62,86	11,43	14,29
Группа НАЖБП + ЖКБ + ХЭ (n=53)	58,49	32,08	71,7	24,53	9,43

*Различия статистически значимы, $p\leq 0,01$.

группе сравнения – 27,37%, $\chi^2=6,45$; $p\leq 0,01$; процент принимающих диуретики в подгруппе с сохраненным желчным пузырем составил 5,71%, в подгруппе с удаленным желчным пузырем – 30,19%, в группе сравнения – 21,05%, $\chi^2=7,68$; $p\leq 0,01$). По остальным препаратам статистически достоверных различий не выявлено.

При объективном осмотре нами оценивались состояния кожных покровов, наличие «печеночных» знаков. «Рубиновые» пятна встречались у 87 (47,54%) больных. Пациенты с НАЖБП страдали ожирением или имели избыточную массу тела. Пациентов с нормальной массой тела не зафиксировано, 50 (27,32%) человек имели избыток массы тела, среднее значение индекса массы тела – $33,2\pm 4,49$ кг/м². Следует отметить, что у лиц как основной группы, так и группы сравнения показатели индекса массы тела не имели статистически достоверных различий. Известно, что висцеральный тип ожирения вносит наиболее существенный вклад в формирование метаболических расстройств, поэтому ключевым показателем, который рассчитывался нами для диагностики абдоминального типа ожирения, стало соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). Данный показатель соответствовал абдоминальному характеру распределения жировой ткани независимо от пола пациентов (среднее значение ОТ/ОБ= $1,02\pm 0,07$). При анализе этого показателя установлено, что пациенты группы сравнения имеют более высокие значения в сравнении с пациентами с сопутствующей ЖКБ ($U=1,96$; $p\leq 0,01$, $r_s=(-0,164)$; $p\leq 0,01$), что наглядно представлено на рис. 2.

При осмотре органов брюшной полости увеличение размеров живота за счет увеличения объема жировой ткани отмечено у 103 (56,28%) пациентов. Перкуторно и методом флюктуации признаков наличия жидкости в брюшной полости ни у одного пациента не выявлено. При глубокой пальпации болезненность в эпигастрии зафиксирована у 101 (55,19%) пациента, в правом подреберье – у 125 (83,06%), болезненность при пальпации поджелудочной железы по Гроту – у 21 (12,4%), симптомы желчного пузыря (Кера, Ортнера, Мюсси) положительны у 80 (43,72%). Увеличение размеров печени по Курлову отмечено у 78 (42,62%) лиц.

Боль в правом подреберье у пациентов без ЖКБ выявлена достоверно чаще: 73 (76,84%) пациента в сравнении с сопутствующей ЖКБ – 52 (59,09%) человека ($\chi^2=6,65$; $p\leq 0,01$), что может быть обусловлено, по-видимому, увеличением печени в размерах, нежели билиарными симптомами. Симптом болезненности при пальпации поджелудочной железы по Гроту, наоборот, в 2 раза чаще у пациентов с ЖКБ – 18 (20,45%) пациентов против 9 (9,47%) без ЖКБ ($\chi^2=4,38$; $p\leq 0,01$), что отражает частоту билиарнозависимого панкреатита у данной категории лиц.

При анализе данных, полученных в результате проведения общего анализа крови, отклонений от нормы не выявлено. Наличие лейкоцитоза, повышенного СОЭ, являющееся проявлением обострения заболевания, отмечено критерием исключения. При анализе показателей биохимического исследования крови активность заболевания (неалкогольный стеатогепатит) выявлена у 89 (53%) пациентов, при этом повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) – у 55 (30,05%), увеличение аспартатаминотрансферазы (АСТ) – у 35 (19,13%), повышение γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) – у 42 (22,95%) и щелочной фосфатазы – у 36 (19,67%). Повышение уровня маркеров цитолиза в пределах минимальной степени активности (до 5 норм) выявлено у 89 (48,63%) человек, умеренной степени (от 5 до 10 норм) не выявлено. В исследование не включались пациенты с высокой биохимической активностью (повышение трансаминаз более

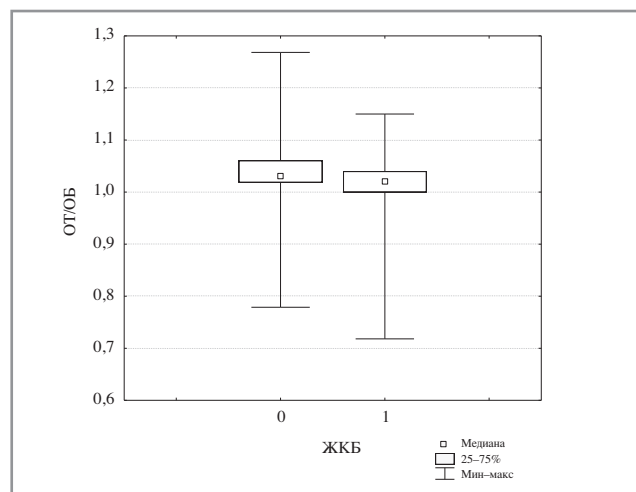


Рис. 2. Значение отношения ОТ/ОБ в группе пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ (1), и группе сравнения (0).

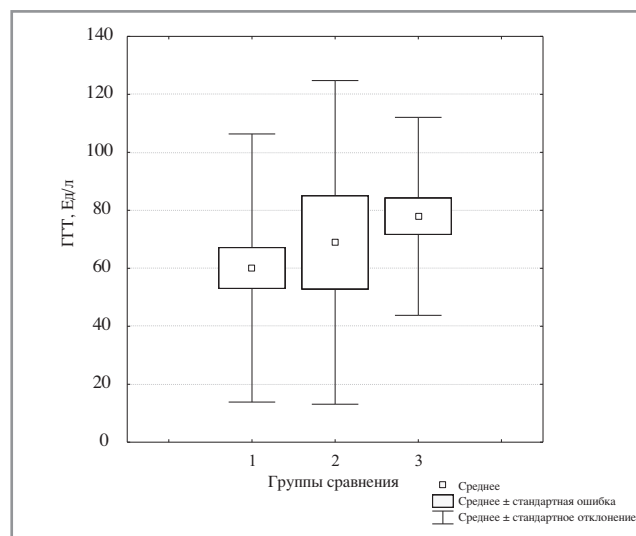


Рис. 3. Значение ГГТ в группах пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ, перенесших ХЭ (3), страдающих НАЖБП и ЖКБ с сохраненным желчным пузырем (2) и группе сравнения (1).

10 норм), поскольку высокая активность процесса могла исказить данные по фиброзу печени, оцениваемые по эластометрии, и затруднять проведение статистического анализа.

Дополнительно нами рассчитывался коэффициент соотношения АЛТ и АСТ. Известно, что доминирование АСТ над АЛТ является косвенным признаком токсического поражения печени и требует дополнительного внимания для исключения как алкогольного, так и лекарственного поражения печени. Вместе с тем, согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП [13], преобладание АСТ над АЛТ – неблагоприятный фактор прогрессирования НАЖБП от стеатогепатита в цирроз печени. Соотношение трансаминаз (АЛТ и АСТ) в нашем исследовании продемонстрировало доминирование АЛТ над АСТ и составило более 1,0 у всех обследуемых пациентов ($1,69\pm 0,85$).

Помимо оценки функциональных печеночных проб нами проведен анализ данных лабораторных исследований, полученных в ходе биохимического анализа крови, по выявлению тех изменений, которые свидетельствуют о наличии выраженности факторов риска прогрессирования НАЖБП. Уро-

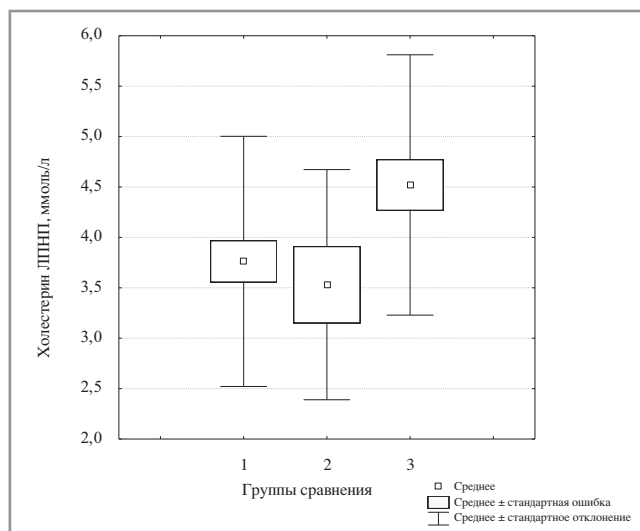


Рис. 4. Значение холестерина ЛПНП в группах пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ перенесших ХЭ (3), страдающих НАЖБП и ЖКБ с сохраненным желчным пузырем (2) и группе сравнения (1).

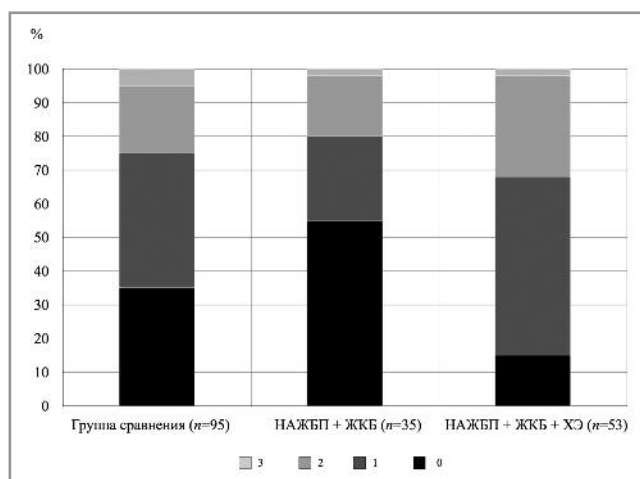


Рис. 5. Стадии фиброза по данным эластометрии в группах сравнения.

вень гликемии натощак оценен у всех пациентов. Повышение уровня глюкозы отмечено у 47 (27,8%) пациентов, гипер- и дислипидемия – у 130 (77%), гипертриглицеридемия – у 49 (29%).

При сравнительном анализе данных биохимического исследования крови установлено, что показатели цитолиза (повышение уровня АЛТ, АСТ) не имели статистически достоверных различий. Вместе с тем такой показатель, как ГГТ, повышен прежде всего среди пациентов основной группы, имеющих сопутствующую ЖКБ, имел статистически значимую прямую корреляционную связь с ЖКБ и ХЭ ($r_s=0,242$; $p\leq 0,01$ и $r_s=0,298$; $p\leq 0,01$ соответственно). Из показателей, отражающих метаболические стигмы жирового и углеводного обмена, установлено, что у лиц с сопутствующей ЖКБ и перенесенной ХЭ отмечаются более высокие показатели липопротеидов низкой плотности – ЛПНП ($r_s=0,228$; $p\leq 0,01$). Графическое отображение уровня ГГТ и ЛПНП в группах сравнения представлено на рис. 3, 4. Также нами выявлены более низкие значения гемоглобина, эрит-

роцитов, протромбинового индекса и более высокие – международного нормализованного отношения у пациентов с коморбидностью.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости является обязательным методом по оценке структуры печени для пациентов, страдающих НАЖБП. Наиболее информативными признаками, указывающими на наличие НАЖБП у лиц с факторами риска этого заболевания, считаются: увеличение размеров печени и повышение ее эхогенности, которое по данным УЗИ зафиксировано у 130 (71,43%) пациентов. У 88 (48,09%) человек по данным УЗИ диагностирована ЖКБ разной стадии, из них у 31 (18,3%) выявлено наличие конкрементов и билиарной взвеси в полости желчного пузыря, а именно: конкременты – у 20 (11,98%) пациентов, сладж – у 12 (7,19%), а у 53 (28,96%) проведена ХЭ, поэтому по УЗИ описано отсутствие желчного пузыря и проводилась оценка состояния его ложа, которое у всех пациентов без особенностей. У 159 (86,89%) лиц по данным УЗИ при описании структуры поджелудочной железы выявлены диффузные изменения поджелудочной железы, а также повышенная эхогенность у 92 (50,27%) и зернистость – у 5 (2,73%) пациентов.

Достоверные различия при анализе данных мы выявили по показателю эхогенности печени: у пациентов без ЖКБ она у всех повышена, а у лиц с ЖКБ – без такого признака [13 (15,12%) человек ($\chi^2=14,38$; $p\leq 0,01$)]. Также выявлена отрицательная корреляционная связь с ЖКБ и ХЭ и диаметром портальной вены [$r_s=(-0,345)$, $p\leq 0,01$].

Нашим пациентам проведена эластометрия печени, которая позволяет оценить неинвазивно стадию фиброза. Выявлено преобладающее большинство пациентов с I и II стадией фиброза печени – 71 (38,79%) и 40 (21,86%) человек соответственно. У 61 (33,3%) пациента фиброз не выявлен. Результаты распределения стадии фиброза в группах сравнения представлены на рис. 5. Обращает на себя внимание соотношение лиц с прогрессирующими стадиями фиброза (II и III) и непрогрессирующими (I и II) или его отсутствием у лиц в зависимости от сопутствующей ЖКБ или перенесенной ХЭ. У основной группы статистически достоверно выше число лиц с прогрессирующими стадиями фиброза (26,31% против 20,45% у пациентов группы сравнения), особенно у лиц после ХЭ (30,18%). Стадия фиброза печени имела положительную достоверно значимую взаимосвязь с ХЭ ($r_s=0,366$; $p\leq 0,01$).

Обсуждение

Очевидным становится тот факт, что коморбидность НАЖБП и ЖКБ обусловлена общими факторами риска развития и прогрессирования болезней. Метаболический синдром (МС), ведущими механизмами развития которого являются висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, лежит в основе патогенетического взаимодействия рассматриваемых патологий. Результаты крупных исследований на популяциях лиц различных национальностей (азиатской, европейской, американской) демонстрируют существенно более высокую распространенность ЖКБ среди лиц с НАЖБП, при этом последняя рассматривается в качестве независимого предиктора холелитиаза [21–23]. В некоторых работах указывается, что фактором риска ЖКБ выступает первоначально МС, а не самостоятельно НАЖБП, которая рассматривается только как его компонент [24]. Привлекают внимание исследования, презентующие ХЭ как неблагоприятный фактор по прогрессированию проявлений МС (гипер- и дислипидемии, стеатоза печени, АГ) и ставящие под сомнение безобидность данной процедуры у пациентов с ЖКБ [25].

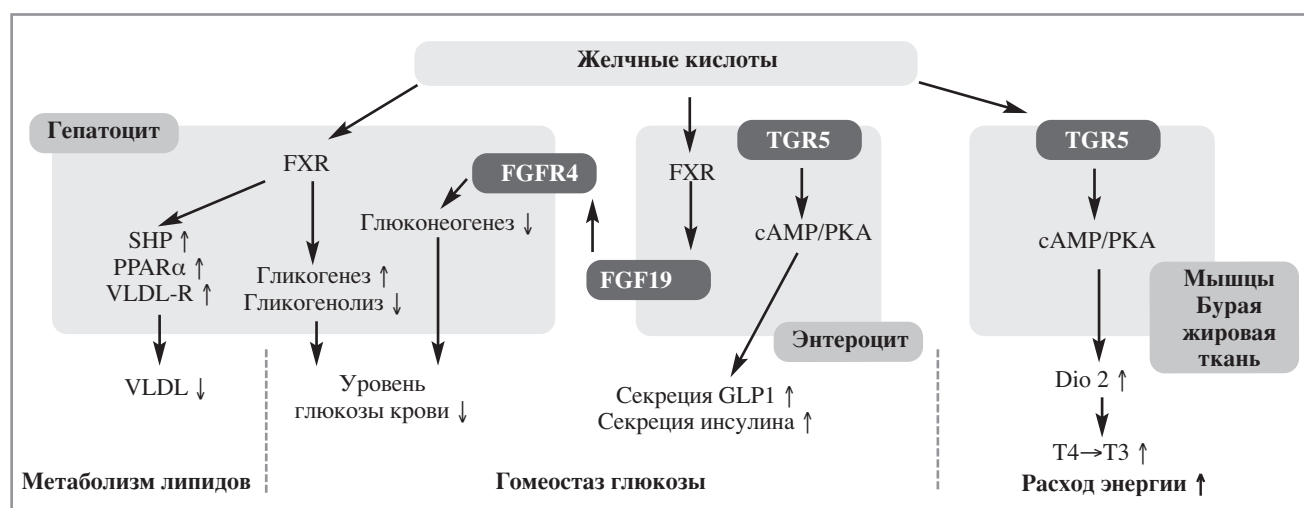


Рис. 6. Роль желчных кислот в метаболической регуляции [25].

Примечание. Dio 2 – йодтиронин дейоксидаза типа 2, T4 – тироксин, T3 – трийодтиронин, FGF19 – рецептор 4 фактора роста фибробластов, PPARα – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, SHP – малый гетеродимерный партнер, VLDL – холестерин ЛПНП, VLDL-R – рецепторы к холестерину ЛПНП, TGR5 – мембранный рецептор желчных кислот, cAMP/PKA – цАМФ/протеинкиназа A – зависимый путь, GLP1 – глюкагонподобный пептид 1.

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что пациенты с осложненной ЖКБ с высокой потребностью в ХЭ более подвержены формированию МС, чем пациенты без осложненной ЖКБ [26]. В поперечном исследовании С. Shen и соавт., проанализировав данные 5672 пациентов, установили, что распространенность МС зафиксирована на уровне 53,2% среди лиц с ЖКБ и 63,5% среди лиц с ХЭ [27].

Наша группа пациентов с НАЖБП имела все компоненты МС, что подтверждается отсутствием среди пациентов лиц с нормальной массой тела, высокой распространенностью АГ, СД 2-го типа, анамнестических и клинико-биохимических признаков нарушения обмена липидов и глюкозы. Распространенность ЖКБ среди наших пациентов оказалась на уровне 48,09%, среди которых в 60,23% проведена ХЭ. ЖКБ в нашем исследовании чаще регистрировалась у лиц старшей возрастной группы, женского пола и длительным течением НАЖБП, что согласуется с отечественными и зарубежными литературными данными о частой ассоциации ЖКБ с возрастом, женским полом, а это, в свою очередь, рассматривается как фактор риска развития болезни [23, 28, 29].

Мы установили, что у коморбидных пациентов при общей малосимптомности течения заболеваний высока частота и интенсивность синдрома диспепсии. Данный феномен объясним нарушением соотношения пула первичных и вторичных желчных кислот, их энтерогепатической циркуляции, повышением осмотического давления в кишечнике, развитием гипо- и гипермоторной дискинезии тонкой и толстой кишки, ведущих к нарушению состава кишечной микробиоты, что подтверждено клиническими и экспериментальными исследованиями у пациентов с ЖКБ и после ХЭ [30]. В частности, О.В. Лебедева в своем исследовании особенностей течения ЖКБ у молодых лиц с МС продемонстрировала, что особенностью являются более позднее выявление заболевания, текущего без характерной классической манифестации, и превалирование симптомов диспепсии (отрыжка, вздутие живота, диарея), что автор связывает с признаками синдрома избыточного бактериального роста у пациентов в постхолецистэктомическом периоде, ассоциированного с клинико-гистологической активностью НАЖБП [31]. Зарубежные коллеги, исследуя состав желчных кислот и микробиоту методами жидкостной хро-

матографии и секвенирования 16S-субъединицы РНК, установили, что пациенты с ЖКБ имели более высокие общие концентрации фекальных желчных кислот и сниженное микробное разнообразие, сопровождающееся уменьшением полезного рода *Roseburia* и обогащением некультивируемого рода *Oscillospira* по сравнению с контролем. Бактериальный состав у пациентов после ХЭ значительно изменен с увеличением числа видов рода *Bacteroidetes* [32].

Мы установили высокую распространенность и положительные взаимосвязи СД 2-го типа, ИБС, нарушения липидного обмена (увеличение уровня ЛПНП) у коморбидных пациентов, сила которых возрастала у лиц с удаленным желчным пузырем. Данные результаты подтверждают метаболическую активность двух рассматриваемых заболеваний. По данным итальянского исследования, только уровень тощачевой глюкозы ассоциирован с ЖКБ, а не СД 2-го типа [33]. В популяционном анализе типа «случай–контроль» базы данных практических исследований в Великобритании (22 574 случая ХЭ и 72 476 контроля) исследователи пришли к выводу, что ни наличие или длительность СД, ни использование пероральной антидиабетической терапии не ассоциированы с риском ХЭ [34]. Противоположное мнение в США, где ретроспективный анализ нескольких баз данных больных СД 2-го типа установил повышение в 1,9 раза риска развития заболеваний желчевыводящих путей (определяется как возникновение ЖКБ, острого холецистита или ХЭ) [35]. Литературные данные также свидетельствуют о высокой распространенности ССЗ среди пациентов с ЖКБ. Данная категория пациентов имеет на 23% выше риск возникновения крупных кардиоваскулярных катастроф, который возрастает у лиц женского пола и в постхолецистэктомическом периоде [36]. По нашему мнению, необходимо также принимать во внимание приверженность пациентов приему статинов, для которых сообщалось положительное влияние как в отношении ЖКБ, так и клинико-гистологической активности НАЖБП [37, 38]. В нашей группе пациентов процент принимающих статины в группе после ХЭ статистически ниже, чем у пациентов с сохраненным желчным пузырем или лиц из группы сравнения.

Предполагается, что изменения гомеостаза глюкозы и липидов у пациентов с ЖКБ и после ХЭ могут быть объяснимы уменьшением скорости и объема выделения желчи в двенад-

цатиперстную кишку в ответ на прием пищи, что изменяет энтерогепатическую циркуляцию и индуцирует гиперактивность периферических ядерных и мембранных рецепторов желчных кислот. В частности, фарнезоид X-рецептора (farnesoid X receptor – FXR), регулирующего глюконеогенез и липолиз на уровне гепатоцита и энтероцита. Взаимодействие с GPR119/TGR5 в жировой ткани и скелетных мышцах ведет к увеличению расхода энергии и предотвращению диет-индуцированного ожирения, а на уровне энтероцита данное взаимодействие может изменять инсулинорезистентность через стимулирование секреции инкретинового гормона глюконогоподобного пептида-1 (GLP-1) [25, 39].

Установлено, что желчные кислоты индуцируют синтез и высвобождение фактора роста фибробластов (FGF) 15/19 в энтероцитах и желчном пузыре, и этот процесс опосредован FXR. Зная, что основными эффектами FGF19 является гиполлипидемический и гипогликемический, мы можем предположить его влияние на метаболический статус пациента (рис. 6) [40].

В вопросе влияния ЖКБ на течение НАЖБП имеются спорные данные, демонстрирующие как отсутствие воздействия [41], так и негативное воздействие – ухудшение состояния печеночной ткани (некровоспалительная инфильтрация, фиброз) по результатам биопсии печени [33]. Некоторые исследования говорят о двунаправленном влиянии в данном случае: в течение 5 лет наблюдения НАЖБП ассоциировалась с повышенным риском развития ЖКБ, а с другой стороны, ЖКБ и ХЭ связаны с повышенным риском развития инсульта и новых случаев стеатоза печени [42]. В этом же исследовании установлено, что пациенты с НАЖБП независимо от стадии фиброза печени по результатам неинвазивных тестов имели статистически значимую ассоциацию с развитием ЖКБ, даже после исключения возможных кофакторов (липиды, HOMA-IR, масса тела и др.).

В отношении ХЭ есть исследования, которые показывают значительное увеличение случаев развития стеатоза печени через 3 мес после операции [43]. Когортное исследование США Национального института здравоохранения и питания (NHANES III) продемонстрировало, что НАЖБП ассоциирована с ХЭ, а не с ЖКБ. Эта ассоциация сильнее у

мужчин, чем у женщин, так как 68% мужчин после ХЭ имели НАЖБП, что в 2 раза больше, чем у лиц противоположного пола. Кроме того, пациенты после ХЭ склонны к повышению трансаминаз и ГГТ в сыворотке крови и имеют в 2 раза больше шансов смерти от цирроза печени [44].

В нашем исследовании получилось, что биохимическая активность НАЖБП не ассоциирована с риском развития ЖКБ, и факт наличия камней в желчном пузыре или состояния после ХЭ не имели корреляционных взаимосвязей с уровнем аминотрансфераз, однако у пациентов с ХЭ достоверно выше показатель ГГТ. По нашим данным, больные после ХЭ имели достоверно чаще прогрессирующие стадии фиброза печени по данным эластометрии, обнаружены корреляции фиброза с фактом ХЭ, а не с ЖКБ в целом.

Заключение

Установлена высокая распространенность ЖКБ среди пациентов с НАЖБП. Коморбидное течение ЖКБ и НАЖБП клинически характеризуется симптомами диспепсии (чувство горечи во рту, отрыжка) и общесоматическими жалобами (чувство слабости, повышенная утомляемость). У пациентов с ЖКБ и перенесенной ХЭ установлена высокая распространенность СД 2-го типа и ИБС. У лиц с сопутствующей ЖКБ и перенесенной ХЭ отмечаются более высокие показатели ЛПНП и ГГТ в сравнении с лицами без ЖКБ. Перенесенная ХЭ у пациентов, страдающих ЖКБ и НАЖБП, ассоциирована с формированием прогрессирующих стадий фиброза печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl.):S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, et al. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0214. doi: 10.1097/MD.00000000000010214
- Abdeldyem SM, Goda T, Khodeir SA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with acute ischemic stroke is associated with more severe stroke and worse outcome. *J ClinLipidol*. 2017;11:915-9. doi: 10.1016/j.jacl.2017.04.115
- Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Гаус О.В., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: случайное или закономерное сочетание? *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2019;3:40-4 [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Gaus OV, Krolevets TS. Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a random or regular combination? *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum*. 2019;3:40-4 (In Russ.)]. doi: 10.26442/26583739.2019.3.190489
- Henson JB, Simon TG, Kaplan A, et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):728-36. doi: 10.1111/apt.15660
- Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Translat Hepatol*. 2017;5:384-93. doi: 10.14218/JCTH.2017.00013
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;155(7):43-51 [Krolevets TS, Livzan MA. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Jeksperimental'naja i Klinicheskaja Gastroenterologija = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;155(7):43-51 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 38200880
- Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Черкащенко Н.А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Мед. совет*. 2015;13:58-63 [Livzan MA, Lapteva IV, Krolevets TS, Cherkashchenko NA. Leptin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity and overweight. *Medical Council*. 2015;13:58-63 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X2015-13-58-63
- Da Zhou, Jian-Gao Fan. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(17):2019-28. doi: 10.3748/wjg.v25.i17.2019
- Краснер Я.А., Осипенко М.Ф., Валуysких Е.Ю. и др. Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;3:63-73 [Krasner YaA, Osipenko MF, Valuyskikh EYu, et al. Frequency and features of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;3:63-73 (In Russ.)].

11. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10):57-65 [Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevets TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 57-65 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
12. Jaruvongvanich V, Sanguankee A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digest Dis Sci*. 2016;61:2389-96. doi: 10.1007/s10620-016-4125-2
13. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. June 2012. <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>
14. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140:124-31. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038
15. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГГК*. 2015;6:31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *RZHGK*. 2015;6:31-41 (In Russ.)].
16. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024.
17. Reddy SK, Zhan M, Alexander HR, El-Kamary SS. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8301-11. doi: 10.3748/wjg.v19.i45.8301
18. Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):20-3 [Dicheva DT, Kuznetsova EI. Modern aspects of nonalcoholic fatty liver disease patients treatment. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):20-3 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_2018.8.20-23
19. Ruhl CE, Everhart JE. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2011;140:508-16. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.060
20. Черкашенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Особенности течения желчнокаменной болезни у пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):48-54 [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Krolevets TS. Features of the course of gallstone disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive*. 2020;92(2):48-54 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000550
21. Koller T, Kollerova J, Hlavaty T, et al. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:197-203. doi: 10.3109/00365521.2011.643481
22. Loria P, Lonardo A, Lombardini S, et al. Gallstone disease in nonalcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1176-84. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x
23. Liu J, Lin H, Zhang C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:213. doi: 10.1186/s12876-014-0213-y
24. Lin IC, Yang YW, Wu MF, et al. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract*. 2014;15:138. doi: 10.1186/1471-2296-15-138
25. Yongsheng Chen, Shuodong Wu, Yu Tian. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. *Lab Invest*. 2018;98:7-14. doi: 10.1038/labinvest.2017.95
26. Ata N, Kucukazman M, Yavuz B, et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Can J Gastroenterol*. 2011;25:274-6. doi: 10.1155/2011/356761
27. Shen C, Wu X, Xu C, et al. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS ONE*. 2014;9:e88189. doi: 10.1371/journal.pone.0088189
28. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64-80 [Ivashkin VT, Mayev IV, Baranskaya YeK, et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64-80 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
29. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:38-44. doi: 10.1093/ajcn/80.1.38
30. Макарова Ю.В., Осипенко М.Ф., Литвинова Н.В., Волошина Н.Б. Гастроинтестинальные симптомы у больных желчнокаменной болезнью в динамике 10-летнего наблюдения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;155(7):30-6 [Makarova YV, Osipenko MF, Litvinova NV, Voloshina NB. Gastrointestinal symptoms in patients with gallstone disease in the dynamics of 10-year observation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;155(7):30-6 (In Russ.)].
31. Лебедева О.В., Бугверов А.О., Бугверова Е.Л., Никитина Л.О. Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин. *Альманах клин. медицины*. 2017;45(5):384-91 [Lebedeva OV, Bueverov AO, Bueverova EL, Nikitina LO. The influence of cholecystectomy at young age on the course of metabolic syndrome in women. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):384-91 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391
32. Keren N, Konikoff FM, Paitan Y, et al. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients. *Environ Microbiol Rep*. 2015;7:874-80. doi: 10.1111/1758-2229.12319
33. Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, et al. Gallstone Disease Is Associated with More Severe Liver Damage in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41183. doi: 10.1371/journal.pone.0041183
34. Bodmer M, Brauchli YB, Jick SS, Meier CR Diabetes mellitus and the risk of cholecystectomy. *Dig Liver Dis*. 2011;43:742-7. doi: 10.1016/j.dld.2011.04.014
35. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32:834-8. doi: 10.2337/dc08-1755
36. Lailai Fan, Baihui Chen, Zhijuan Dai. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease. *Sci Reports*. 2017;7:15104. doi: 10.1038/s41598-017-15430-5
37. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology*. 2009;136:1593-600. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.042
38. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS, Ciccarone JH. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ*. 2014;349:g3743. doi: 10.1136/bmj.g3743
39. Бугверов А.О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):17-23 [Bueverov AO. Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):17-23 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23
40. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Мед. алфавит*. 2019;2(13):52-6 [Akhmedov VA, Gaus OV. Modern views on development mechanisms and tactics for treatment of patients with gallbladder disease associated with metabolic syndrome. *Medical Alphabet*. 2019;2(13):52-6 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-52-56
41. Yilmaz Y, Ayyildiz T, Akin H, et al. Gallstone Disease Does Not Predict Liver Histology in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver*. 2014;8(3):313-7. doi: 10.5009/gnl.2014.8.3.313
42. Yoosoo Chang, Yoo-Hun Noh, Byung-Seong Suh, et al. Bidirectional Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease: A Cohort Study. *J Clin Med*. 2018;7:458. doi: 10.3390/jcm7110458
43. Yun S, Choi D, Lee KG, et al. Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis. *World J Surg*. 2016;40:1412-21. doi: 10.1007/s00268-015-3396-7
44. Kwak MS, Kim D, Chung GE, et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol*. 2015;21:6287-95. doi: 10.3748/wjg.v21.i20.6287

Поступила 18.05.2020

Результаты внедрения автоматизированной системы поддержки принятия решения по назначению антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий

А.А. Чернов^{1,2}, Е.Б. Клейменова¹⁻³, Д.А. Сычев², Л.П. Яшина^{1,3}, М.Д. Нигматкулова¹, В.А. Отделенов^{1,2}, С.А. Паюшчик¹

¹Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

Резюме

Обоснование. У 8–19% пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне антикоагулянтной терапии (АКТ) возникают геморрагические осложнения, в том числе из-за превышения доз антикоагулянтов (АК). При этом назначение АК необходимо больным с ФП, так как АК эффективно снижает риск ишемического инсульта. Для принятия решения о назначении АК требуется соотнести риски ишемического инсульта и кровотечения, для этого необходимо знание актуальных клинических рекомендаций и инструкций по применению АК. Среди пациентов, госпитализированных в стационар, 30% получают АК, поэтому повышение приверженности клиническим рекомендациям по назначению АК пациентам с ФП врачами различных профилей является актуальной задачей.

Цель. Провести анализ приверженности врачей рекомендациям по назначению АК до и после внедрения системы поддержки принятия решения (СППР) у пациентов с ФП в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы. Одноцентровое нерандомизированное исследование с историческим контролем по оценке приверженности рекомендациям на основе анализа врачебных назначений АК и структуры лекарственных ошибок у пациентов с ФП в многопрофильном стационаре Москвы до и после внедрения СППР. Соблюдение врачами рекомендаций оценивали по разделам «показания/противопоказания к назначению АК» и «режим дозирования АК». Наличие отклонений от клинических рекомендаций/инструкций по медицинскому применению АК расценивали как «ведение пациента с несоблюдением рекомендаций». Уровень приверженности врачей рекомендациям рассчитывали как отношение случаев ведения пациентов «с соблюдением рекомендаций» к общему количеству случаев.

Результаты. В контрольной и экспериментальной группах отмечено достоверное увеличение доли прямых пероральных АК при выписке в сравнении с поступлением в стационар: с 54,5 до 76,8% ($p=0,0005$) и с 63 до 85,7% ($p=0,0002$) соответственно. При этом только в экспериментальной группе удалось достоверно снизить число пациентов без назначенной АК (при наличии показаний) с 7,6 до 1% ($p=0,04$) в сравнении с поступлением. За время исследования удалось достоверно увеличить уровень приверженности врачей рекомендациям по режиму дозирования АК у пациентов с ФП с 59% (44 расхождения на 107 назначений) до 84,6% (16 расхождений на 104 назначения); $p<0,005$. До внедрения СППР при анализе лекарственных назначений удалось выявить 56 лекарственных ошибок (0,5 ошибки на пациента), после внедрения СППР количество лекарственных ошибок достоверно снизилось до 21 (0,2 ошибки на пациента); $p<0,05$. После внедрения СППР сократилось число назначений субтерапевтических доз АК с 31 (27,7%) до 8 (7,6%); $p<0,05$.

Заключение. Уровень приверженности рекомендациям по назначению АК пациентам с ФП у врачей стационара высокий. Использование СППР повышает уровень приверженности клиническим рекомендациям по режиму дозирования АК у пациентов с ФП, а также исключает ошибки расчета риска ишемического инсульта и системных тромбозмембральных осложнений и способствует снижению частоты назначения субтерапевтических доз АК.

Ключевые слова: антикоагулянты, фибрилляция предсердий, приверженность клиническим рекомендациям, ошибки лекарственной терапии, система поддержки принятия решения.

Для цитирования: Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А. и др. Результаты внедрения автоматизированной системы поддержки принятия решения по назначению антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 37–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000765

Results of decision support system implementation for prescribing anticoagulants to patients with atrial fibrillation in hospital

A.A. Chernov^{1,2}, E.B. Kleymenova¹⁻³, D.A. Sychev², L.P. Yashina^{1,3}, M.D. Nigmatkulova¹, V.A. Otdelenov^{1,2}, S.A. Payushchik¹

¹General Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Federal Research Center "Computer Science and Control", Moscow, Russia

Background. In 8–19% of patients with atrial fibrillation (AF) with anticoagulant therapy (ACT), hemorrhagic complications occur, including due to excess doses of AC. At the same time, ACT is necessary for patients with AF, since anticoagulants effectively reduces the risk of ischemic stroke. To make a decision on the appointment of ACT, it is necessary to correlate the risks of ischemic stroke and bleeding, this requires knowledge of current clinical using ACT recommendations and instructions. Among patients admitted to hospital, 30% receive ACT, so increasing adherence to clinical recommendations for prescribing AC to patients with AF by doctors of various profiles is an urgent task.

Aim. To analyze the adherence of physicians to recommendations for prescribing ACT before and after the introduction of decision support system (DSS) in patients with AF in a multi-specialty hospital.

Materials and methods. A single-center non-randomized study with historical control to assess adherence to recommendations based on the analysis of medical prescriptions and the structure of drug errors in patients with AF in a multi-specialty hospital in Moscow before and after the introduction of DSS. Compliance with the recommendations of physicians was evaluated in the sections "indications /contraindications to AC" and "dosage regimen of AC". The presence of deviations from the clinical recommendations /instructions for medical use of AC was

regarded as "management of the patient with non-compliance with recommendations". Physicians adherence level to recommendations was calculated as the ratio of cases of "compliance with recommendations" to the total number of cases.

Results. In the control and experimental groups, there was a significant increase in the proportion of POAC at discharge in comparison with admission to hospital: from 54.5 to 76.8% ($p=0.0005$) and from 63 to 85.7% ($p=0.0002$), respectively. However, only in the experimental group it was possible to significantly reduce the number of patients without a prescribed ACT (if there are indications) from 7.6 to 1% ($p=0.04$) in comparison with admission. During the study, it was possible to significantly increase physicians adherence level to the recommendations for the AC dosage regimen in patients with AF from 59% (44 discrepancies for 107 prescriptions) to 84.6% (16 discrepancies for 104 prescriptions); $p<0.005$. Before the introduction of the DSS, the analysis of drug prescriptions revealed 56 drug errors (0.5 errors per patient), after the introduction of the DSS, the number of drug errors significantly decreased to 21 (0.2 errors per patient); $p<0.05$. After the introduction of DSS, the number of sub-therapeutic doses of AC was reduced from 31 (27.7%) to 8 (7.6%); $p<0.05$.

Conclusion. The level of adherence to the recommendations for prescribing ACT to patients with AF in the hospital is high. The use of DSS increases the level of adherence to the recommendations on the AC dosage regimen in patients with AF, as well as eliminates errors in calculating the risk of ischemic stroke and systemic thromboembolic complications, and contributes to reducing the frequency of prescribing sub-therapeutic doses of AC.

Keywords: anticoagulants, atrial fibrillation, adherence to clinical recommendations, errors in drug therapy, decision support system.

For citation: Chernov A.A., Kleymenova E.B., Sychev D.A., et al. Results of decision support system implementation for prescribing anticoagulants to patients with atrial fibrillation in hospital. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 37–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000765

АК – антикоагулянты

АКТ – антикоагулянтная терапия

НЛС – нежелательные лекарственные события

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты

СППР – система поддержки принятия решения

ФП – фибрилляция предсердий

IQR (interquartile range) – межквартильный интервал

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой нарушения сердечного ритма, встречается у 1–2% пациентов в общей популяции, а среди лиц старше 55 лет частота возникновения составляет 5,5% [1, 2]. Пациенты с ФП имеют повышенный риск возникновения ишемического инсульта в сравнении с общей популяцией: в 1,5 раза выше у мужчин, в 2 раза у женщин [3]. Оральные антикоагулянты (АК) эффективно снижают риск ишемического инсульта у пациентов с ФП [4], однако недостаточный охват антикоагулянтной терапией (АКТ) [1], назначение субтерапевтических доз АК [2, 3] и неудовлетворительная приверженность АКТ [4] могут ослабить профилактический эффект. По разным данным, 25–50% пациентов с ФП, нуждающихся в АК, не получают терапию [5, 6]. Чаще всего это связано с пожилым возрастом пациента, высоким риском кровотечения (из-за онкологических заболеваний, высокого риска падений и т.д.), неспособностью соблюдать режим лечения [7]. Часть пациентов с ФП не получают АКТ без объективных причин [7].

У 8–19% больных с ФП на фоне АКТ возникают геморрагические осложнения [8–10], в том числе из-за превышения дозировок АК. Для принятия решения о назначении АКТ требуется соотнести риски ишемического инсульта и кровотечения, для этого необходимо знание актуальных клинических рекомендаций и инструкций по применению АК.

Предоставление врачу необходимой информации в момент принятия решения о назначении терапии может влиять на уровень приверженности клиническим рекомендациям по назначению АКТ пациентам с ФП. Одним из инструментов обеспечения приверженности является система поддержки принятия решения (СППР). Например, в исследовании [11] удалось повысить уровень приверженности врачей рекомендациям по назначению АКТ пациентам с ФП с 70 до 75% ($p<0,05$); в другом исследовании [12] уровень приверженности рекомендациям (амбулаторный прием) по назначению АКТ у пациентов с ФП после внедрения СППР увеличился с 48 до 65,5% ($p<0,0001$). СППР может также использоваться для определения режима дозирования АК (в частности, варфарина) [13].

Среди пациентов, госпитализированных в стационар, 30% получают АК, поэтому повышение приверженности клиническим рекомендациям врачами разных профилей является актуальной задачей [14].

Цель исследования – провести анализ приверженности врачей рекомендациям по назначению АКТ до и после внедрения СППР у пациентов с ФП в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Одноцентровое нерандомизированное исследование с историческим контролем по оценке приверженности рекомендациям на основе анализа врачебных назначений АКТ и структуры лекарственных ошибок у пациентов с ФП в многопрофильном стационаре Москвы до и после внедрения СППР.

Контактная информация:

Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. управления качеством медицинской помощи ММЦ Банка России, ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(963)622-72-18; e-mail: sbornaya1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X; eLibrary SPIN-код: 5893-5394

Сведения об авторах:

Клейменова Елена Борисовна – д.м.н., зав. отд. управления качеством медицинской помощи ММЦ Банка России, проф. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФИЦ ИУ. ORCID: 0000-0002-8745-6195

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Яшина Любовь Петровна – к.б.н., консультант отд. управления качеством медицинской помощи ММЦ Банка России, зав. отд. Института современных информационных технологий в медицине ФИЦ ИУ РАН. ORCID: 0000-0003-1357-0056

Нигматулова Мария Дмитриевна – врач, клинический фармаколог отд. управления качеством ММЦ Банка России. ORCID: 0000-0001-8840-4904

Отделенов Виталий Александрович – к.м.н., ММЦ Банка России, ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-0623-726; eLibrary SPIN-код: 8357-5770

Пающик Светлана Александровна – к.м.н., ММЦ Банка России. ORCID: 0000-0002-7350-0423; eLibrary SPIN-код: 1367-6633

Критерии соответствия. Оценка приверженности рекомендациям проводилась с помощью ретроспективного анализа по электронным историям болезней пациентов, госпитализированных с диагнозом (как основным, так и сопутствующим) ФП и трепетания предсердий (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – I48).

Критерии не включения: изолированное поражение клапанного аппарата сердца; «клапанная» ФП. Неназначение пациенту с ФП АКТ при наличии противопоказаний к АК.

Условия проведения. Исследование проведено в Многопрофильном медицинском центре Банка России.

Продолжительность исследования. Исследование продолжалось с 30.06.2017 по 23.06.2018, 6 мес без внедрения СППР, 6 мес после внедрения СППР. За время проведения исследования врачебный состав отделений не менялся.

Описание вмешательства

С целью предоставления информационной поддержки при назначении АКТ в рамках системы автоматизации клинических руководств и аудита лечения (САКРАЛ) разработан модуль «Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий». Принципы работы этой СППР описаны ранее [15, 16]. Алгоритм принятия решения по назначению АКТ пациентам с ФП составлен на основе клинических рекомендаций Российского кардиологического общества [17] и Европейского кардиологического общества [18]. Кроме того, использованы инструкции по медицинскому применению зарегистрированных в России АК, представленные на сайте Государственного реестра лекарственных средств [19].

Для формирования персонализированного протокола назначения АК в СППР необходимо указать диагноз, клинические данные пациента (например, уровень сывороточного креатинина), принимаемые лекарственные препараты, планируемые вмешательства и т.д. В протокол включена оценка риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при ФП по шкале CHA₂DS₂-VASc [20] и клинических факторов кровотечения на фоне АК по шкале Has-Bled [21].

Формируемый в СППР протокол назначения АК содержит следующую информацию из клинических руководств с указанием класса рекомендаций, уровня научной обоснованности и инструкций по применению АК:

- 1) показания/противопоказания к назначению АКТ;
- 2) выбор лекарственных средств;
- 3) режим дозирования АК (дозировка и длительность приема);
- 4) ссылка на текст клинических рекомендаций.

В период внедрения СППР проведены обучение врачей, клинические аудиты и индивидуальные консультации по использованию СППР для обеспечения обратной связи.

Исходы исследования

Приверженность врачей рекомендациям по АКТ у пациентов с ФП, частота лекарственных ошибок, связанных с назначением/не назначением АКТ.

Методы регистрации исходов

Источником информации служили электронные истории болезни.

Соблюдение врачами рекомендаций оценивали по разделам «показания/противопоказания к назначению АК» и «режим дозирования АК». Наличие отклонений от клинических рекомендаций/инструкций по медицинскому применению АК расценивали как «ведение пациента с несоблюдением

рекомендаций». Уровень приверженности врачей рекомендациям рассчитывали как отношение случаев ведения пациентов «с соблюдением рекомендаций» к общему количеству случаев.

Структуру АКТ анализировали по выбору лекарственного препарата и длительности его назначения при поступлении и выписке пациента. Структуру лекарственных ошибок оценивали на момент выписки (после принятия решения о пересмотре терапии) по классификации лекарственных ошибок Pharmaceutical Care Network Europe V8.02 [22], описывающей основные виды лекарственных ошибок, которым присвоен код. Ошибкой считалось любое расхождение в назначении АК с клиническими рекомендациями/инструкциями по медицинскому применению лекарственного препарата. Для каждого пациента учитывали все виды ошибок в терапии АК. Частота возникновения ошибки одного кода рассчитывалась как отношение количества ошибок с данным кодом к общему числу пациентов группы.

Статистический анализ

Методы статистического анализа данных. Данные представлены как среднее, медиана и межквартильный интервал (interquartile range – IQR). По таблицам сопряженности рассчитывали частотные характеристики: относительный риск с 95% доверительным интервалом. Статистическая обработка данных проведена непараметрическими методами с помощью прикладной программы IBM SPSS Statistics V22. Для сравнения количественных показателей использовали U-тест Манна–Уитни, качественных характеристик – критерий χ^2 Фишера. При ненормальном распределении применяли непараметрические методы описательной статистики – медиана, IQR. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 112 пациентов с ФП в экспериментальной группе и 105 – с ФП в контрольной группе. Достоверных различий между группами по демографическим и клиническим характеристикам не выявлено (табл. 1).

Общая длительность госпитализации в двух группах достоверно не отличалась: в контрольной группе медиана длительности госпитализации составила 12 дней (IQR 4,4 дня), в экспериментальной – 13 дней (IQR 5,2 дня); $p=0,78$. Количество нежелательных лекарственных событий – НЛС (кровотечений на фоне приема АК) в стационаре до и после внедрения СППР не отличалось: 6 (5,3%) случаев в контрольной группе и 7 (6,7%) в экспериментальной ($p=0,7$). Все кровотечения по классификации Gusto являлись легкими, не требующими гемотрансфузии, без нарушения гемодинамики.

Основные результаты

На рисунке (см. на цветной вклейке) представлена структура назначенных АК пациентам с ФП до и после внедрения СППР.

В контрольной и экспериментальной группах отмечено достоверное увеличение доли прямых пероральных АК (ПОАК) при выписке в сравнении с поступлением в стационар: с 54,5 до 76,8% ($p=0,0005$) и с 63 до 85,7% ($p=0,0002$) соответственно. При этом только в экспериментальной группе удалось достоверно снизить число пациентов без назначенной АКТ (при наличии показаний) с 7,6 до 1% ($p=0,04$) в сравнении с поступлением.

Различия в структуре назначенных АК при выписке до и после внедрения СППР недостоверны, однако отмечается тенденция ($p=0,09$) к увеличению доли ПОАК в структуре

Таблица 1. Общие характеристики пациентов

Характеристики	Экспериментальная группа (n=112)	Контрольная группа (n=105)	p
Возраст, медиана (IQR)	71,5 (16)	73,4 (19)	0,81
Женский пол, n (%)	59 (53,4)	56 (51,4)	0,92
Индекс массы тела, медиана (IQR)	31 (5,8)	30 (6,2)	0,79
ФП, впервые зарегистрированная, n (%)	35 (31,3)	32 (30,5)	0,9
Шкала CHA2DS2-VASc, медиана (IQR)	3 (4,6)	3 (3,8)	0,92
Активное онкологическое заболевание, n (%)*	12 (10,7)	10 (9,5)	0,77
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	90 (80,4)	92 (87,6)	0,15
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	25 (22,3)	23 (21,9)	0,864
Острый коронарный синдром в анамнезе, n (%)	29 (25,9)	27 (25,7)	0,94
Сахарный диабет, n (%)	26 (23,2)	25 (23,8)	1
Документированные кровотечения в анамнезе, n (%)	3 (2,7)	4 (3,8)	0,64
Прием антиагрегантов, n (%)	16 (14,3)	14 (13,3)	0,84
Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, n (%)	18 (16,1)	18 (17,1)	0,93
Клиренс креатинина ниже 30 ммоль/л**, n (%)	23 (20,5)	21 (20)	0,92
Получали АК до госпитализации, n (%)	103 (92)	97 (92,4)	0,91
Кровотечения в текущую госпитализацию, n (%)	6 (5,3)	7 (6,7)	0,7

*Метастазы, текущая химио- или лучевая терапия, отсутствие ремиссии в последние 6 мес; **по Кокрофту–Голту.

АКТ, назначенной при выписке, после внедрения СППР в сравнении с контрольной группой (с 76,8 до 85,7%).

Оценка приверженности рекомендациям по показаниям и противопоказаниям к назначению АК

Случаев назначения АК при наличии противопоказаний к АКТ не выявлено. Частота назначения АК пациентам, которым показана АКТ, достоверно не различалась до и после внедрения СППР, но отмечается тенденция ($p=0,1$) к повышению уровня приверженности рекомендациям назначению АКТ с 95,5% (107 из 112 пациентов) до 99% (104 из 105 пациентов).

Оценка приверженности рекомендациям по разделу «режим дозирования АК»

За время исследования удалось достоверно увеличить уровень приверженности врачей рекомендациям по режиму дозирования АК у пациентов с ФП с 59% (44 расхождения на 107 назначений) до 84,6% (16 расхождений на 104 назначения); $p<0,005$.

Лекарственные ошибки

До внедрения СППР при анализе лекарственных назначений удалось выявить 56 лекарственных ошибок (0,5 ошибки на пациента), после внедрения СППР количество лекарственных ошибок достоверно снизилось до 21 (0,2 ошибки на пациента); $p<0,05$.

После внедрения СППР сократилось количество назначений субтерапевтических доз АК с 31 (27,7%) до 8 (7,6%); $p<0,05$ (табл. 2).

В соответствии с клиническими рекомендациями 17 (15,2%) пациентам контрольной группы, получавшим варфарин, предпочтительнее назначение ПОАК; в экспериментальной группе число таких больных снизилось до 8 (7,6%); $p<0,05$.

Внедрение СППР позволило достоверно сократить число ошибок при расчете риска тромбоэмболических осложне-

ний по шкале CHA2DS2-VASc с 45 (39,1%) до 7 (6,7%); $p<0,05$. Частота регистрации данных о расчете клиренса креатинина в электронной истории болезни у пациентов с ФП не имела достоверных различий до и после внедрения СППР, однако отмечалась тенденция к ее увеличению с 62 (55,4%) до 71 (63,4%); $p=0,1$.

Обсуждение

Уровень приверженности рекомендациям по назначению АКТ пациентам с ФП (раздел «показания/противопоказания») после внедрения СППР составил 99% (95,5% до внедрения), в исследовании сравнения приверженность врачей стационара назначению АКТ составляла 72,8% [7]. В экспериментальной группе удалось достоверно снизить долю пациентов, которым не назначена АКТ при наличии показаний, с 7,7 до 1% ($p=0,04$). Это связано со снижением количества ошибок при расчете риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc после внедрения СППР с 39,1 до 6,7%; у 14 из 17 пациентов без АКТ при поступлении допущены ошибки при расчете риска по CHA2DS2-VASc или шкала не использована.

В структуре назначений АК после внедрения СППР (на момент выписки) доля антагонистов витамина К составила 13,3%, доля ПОАК – 85,7% (до внедрения СППР 18,7 и 76,8% соответственно). Доля назначаемых ПОАК пациентам с ФП в исследовании выше, чем в среднем в клинической практике (по данным международного регистра ФП Gloria AF антагонисты витамина К получают 32,3% пациентов с ФП, ПОАК – 47,7% [23]). Увеличение доли назначенных ПОАК на момент выписки происходило за счет сокращения назначений варфарина. Это связано с тем, что лишь у 54,8% пациентов, получавших варфарин при госпитализации (73 назначения), уровень международного нормализованного отношения находился в целевом диапазоне (48% в исследова-

Таблица 2. Структура лекарственных ошибок при назначении АК [15]

Код	Лекарственная ошибка	Контрольная группа (n=112)	Экспериментальная группа (n=105)	p
C1.3	Лекарственное средство показано, но не назначено, n (%)	5 (4,5)	1 (1)	
C1.4	Нежелательная дубликация эффекта, n (%)	7 (6)	4 (3,8)	
C3.1	Слишком малая доза, n (%)	31 (27,7)	8 (7,6)	0,0016
C3.2	Слишком большая доза, n (%)	13 (11,6)	8 (7,6)	
	Всего ошибок	56	21	0,0001
	Всего пациентов	54	21	

нии сравнения) [7]. При этом в нашем исследовании доля получающих варфарин пациентов (после внедрения СППР), имеющих рекомендации по назначению ПОАК, остается высокой (57% от всех пациентов, получавших варфарин). Среди всех ПОАК чаще использовался апиксабан (69% от всех АК после внедрения СППР), в исследовании сравнения доля апиксабана среди ПОАК, применявшихся при ФП, также самая большая – 49% [23].

Из 45 пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 ммоль/л (по Кокрофту–Голту) 24 (53%) пациента получали апиксабан, 16 (35,5%) – варфарин, 2 – дабигатран, 3 пациентам АКТ не назначалась. Сравнительно большая доля назначений варфарина у этой категории пациентов свидетельствует о частом использовании антагонистов витамина К у пациентов с ФП и болезнью почек в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. В исследовании сравнения у той же категории пациентов варфарин использовался в 66,6% случаев; в 8,3% случаев использовался апиксабан, в остальных случаях АКТ не назначалась [7].

За счет сокращения назначений субтерапевтических доз оральных АК с 27,7 до 7,6% (от общего числа назначений АК) после внедрения СППР удалось добиться увеличения приверженности врачей рекомендациям по режиму дозирования АК с 59 до 84,6%. В исследовании сравнения: субтерапевтические дозы АК получали 13% пациентов с ФП (7,6% после внедрения СППР в нашем исследовании), а 17% лиц получали завышенные дозировки (7,6% после внедрения СППР в нашем исследовании) [24].

Частота лекарственных ошибок при назначении АКТ у пациентов с ФП после внедрения СППР составила 20%

(21 пациент из 105), а 80% пациентов АКТ назначена корректно. В исследовании сравнения (анализ проводился на момент поступления в стационар) корректная АКТ имелась у 32,6% пациентов с ФП [24]. Самой распространенной лекарственной ошибкой в исследовании являлось назначение субтерапевтических доз АК (17,9% всех пациентов), а именно ПОАК (12,1% всех пациентов).

Ограничения исследования: анализ НЛС ограничивался только периодом госпитализации (короткий период наблюдения). С этим связаны низкая частота НЛС у пациентов с ФП, получающих АКТ в стационаре, и отсутствие различий в количестве НЛС после внедрения СППР. Ожидается увеличение частоты НЛС у пациентов с ФП, получающих АКТ, при наблюдении на амбулаторном этапе.

Заключение

Уровень приверженности рекомендациям по назначению АКТ пациентам с ФП у врачей стационара высокий. Использование СППР повышает уровень приверженности клиническим рекомендациям по режиму дозирования АК у пациентов с ФП, а также исключает ошибки расчета риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболических осложнений и способствует снижению частоты назначения субтерапевтических доз АК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 19-29-01132.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew Paisley study. *Heart*. 2001;86:516-21. doi: 10.1136/heart.86.5.516
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52. doi: 10.1161/01.CIR.98.10.946
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
- Lowres N, Giskes K, Hesse C, et al. Reducing stroke risk in atrial fibrillation: adherence to guidelines has improved, but patient persistence with anticoagulant therapy remains suboptimal. *Korean Circulation J*. 2019;49(10):883-907. doi:10.4070/kcj.2019.0234
- Kapoor A, Amroze A, Golden J, et al. SUPPORT-AF: Piloting a multi-faceted, electronic medical record-based intervention to improve prescription of anticoagulation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009946. doi: 10.1161/JAHA.118.009946
- Wertheimer G, Bereznicki LR. Exploring the quality of anticoagulant prescribed for patients with atrial fibrillation at the St John of God Hawkesbury District Health Centre, New South Wales, Australia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(1):46-53. doi: 10.1177/1074248418786264
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
- Karlsson LO, Nilsson S, Charitakis E, et al. Clinical decision support for stroke prevention in atrial fibrillation (CDS-AF): Rationale and design of a cluster randomized trial in the primary care setting. *Am Heart J*. 2017;187:45-52. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.009

12. Sheibani R, Sheibani M, Heidari-Bakavoli A, et al. The effect of a clinical decision support system on improving adherence to guideline in the treatment of atrial fibrillation: an interrupted time series study. *J Med Syst.* 2017;42(2):26. doi: 10.1007/s10916-017-0881-6
13. Nieuwlaat R, Barker L, Kim YK, et al. Underuse of evidence-based warfarin dosing methods for atrial fibrillation patients. *Thromb Res.* 2010;125(4):e128-31. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.007
14. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;167:735-42.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.003
15. Назаренко Г.И., Пающик С.А., Отделенов В.А. и др. Оптимизация профилактики венозных тромбозов и эмболий в стационаре с использованием информационных технологий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;10(4):425-31 [Nazarenko GI, Payushik SA, Otdelenov VA, et al. Optimal prevention of hospital venous thromboembolism with the information technologies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(4):425-31 (In Russ.)]. doi: 10.3233/JRS-150709
16. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Жуйков М.Ю. и др. Система автоматизации клинических руководств и лечения. *Врач и информ. технологии.* 2014;2:23-31 [Nazarenko GI, Kleymenova EB, Zhujkov MYu, et al. System of computer-interpretable clinical guidelines and treatment audit. *Vrach I Informatsionnye tehnologii.* 2014;2:23-31 (In Russ.)]. doi: 10.14357/20718632190107
17. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечения фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). М., 2017; с. 466-528 [Revishvili A.Sh, Shlyakhto EV, Sulimov VA et al. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Stimulation. Moscow, 2017; p. 466-528 (In Russ.)]. <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>
18. European Society of Cardiology. European Heart Rhythm Association. Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
19. Российское Министерство здравоохранения. Государственный реестр лекарственных средств [Russian Ministry of Health. State Register of Medicines (In Russ.)]. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
20. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124. doi: 10.1136/bmj.d124
21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134
22. Classification for drug related problems V8.02. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation; 2003–2017. https://www.pcne.org/upload/files/230_PCNE_classification_V8-02.pdf
23. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M. The Changing landscape for stroke prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):777-85. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.061
24. Angel Y, Zeltser D, Berliner S. Hospitalization as an opportunity to correct errors in anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(12):2838-47. doi: 10.1111/bcp.14116

Поступила 18.05.2020

Анализ носительства клинически значимых аллельных вариантов генов *TPMT* и *DPYD*, ассоциированных с ответом на лекарственную терапию в онкогематологической практике, среди 9 этнических групп Российской Федерации

К.Б. Мирзаев¹, Д.С. Федоринов¹, К.А. Акмалова¹, Ш.П. Абдуллаев¹, А.А. Качанова¹, Ж.А. Созаева¹, Е.А. Гришина¹, Г.Н. Шуев¹, Е.Ю. Китаева², В.В. Шпрах², С.Ш. Сулейманов³, Л.З. Болиева⁴, М.С.-Х. Созаева⁵, С.М. Жучкова⁶, Н.Е. Гималдинова⁷, Е.Э. Сидукова⁸, И.С. Бурашникова⁹, А.А. Шикалева⁹, К.Г. Забудская¹⁰, Д.А. Сычев¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;

³ООО «Саико», Хабаровск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия;

⁵ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

⁶АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

⁸ГБУ РМЭ «Козьмодемьянская межрайонная больница», Козьмодемьянск, Россия;

⁹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить особенности носительства клинически значимых аллельных вариантов генов *TPMT* и *DPYD*, ассоциированных с ответом на лекарственную терапию гемобластозов, среди 9 этнических групп Российской Федерации.

Материалы и методы. В исследование включены 1446 условно здоровых добровольцев 9 этнических групп. Носительство полиморфных маркеров генов *TPMT* и *DPYD* выявлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Во всех этнических группах распределение генотипов и аллелей соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. *TPMT*3A* (rs1800460) и *TPMT*3C* (rs1142345) наблюдались во всех исследуемых этнических группах в гетерозиготном состоянии. В группе кабардинцев ($n=204$) частота встречаемости минорного аллеля *TPMT*3A* (MAF, %) составила 2,94%; балкарцев ($n=200$) – 1,25%; осетин ($n=239$) – 1,67%; чувашей ($n=238$) – 1,89%; марийцев ($n=206$) – 1,21%; татар ($n=141$) – 1,77%; русских ($n=134$) – 4,85%. Частота встречаемости минорного аллеля *TPMT*3C* (MAF, %) в группе кабардинцев ($n=204$) составила 4,90%; балкарцев ($n=200$) – 1,75%; бурят ($n=114$) – 0,44%; осетин ($n=239$) – 1,88%; чувашей ($n=238$) – 1,68%; марийцев ($n=206$) – 1,21%; татар ($n=141$) – 1,42%; русских ($n=134$) – 4,48%. Результаты анализа полиморфизма *DPYD*2A* (rs3918290) продемонстрировали важные этнические особенности распределения. В гетерозиготном состоянии он выявлен лишь в группах кабардинцев ($n=204$, MAF 1,22%), балкарцев ($n=200$, MAF 2,00%), осетин ($n=239$, MAF 0,63%).

Заключение. Полученные в исследовании результаты будут полезны для разработки персонализированных алгоритмов противоопухолевой терапии в онкологической практике, в том числе направленных на повышение безопасности химиотерапевтического лечения гемобластозов.

Ключевые слова: фармакогенетика, химиотерапия, этнические группы, *TPMT*, *DPYD*.

Для цитирования: Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Акмалова К.А. и др. Анализ носительства клинически значимых аллельных вариантов генов *TPMT* и *DPYD*, ассоциированных с ответом на лекарственную терапию в онкогематологической практике, среди 9 этнических групп Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (8): 43–51. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000719

Analysis of carrying clinically significant allelic variants of *TPMT* and *DPYD* genes associated with the response to drug therapy in cancer practice among 9 ethnic groups of the Russian Federation

K.B. Mirzaev¹, D.S. Fedorinov¹, K.A. Akmalova¹, Sh.P. Abdullaev¹, A.A. Kachanova¹, Zh.A. Sozaeva¹, E.A. Grishina¹, G.N. Shuev¹, E.Yu. Kitaeva², V.V. Shprakh², S.Sh. Suleymanov³, L.Z. Bolieva⁴, M.S.-H. Sozaeva⁵, S.M. Zhuchkova⁶, N.E. Gimaldinova⁷, E.E. Sidukova⁸, I.S. Burashnikova⁹, A.A. Shikaleva⁹, K.G. Zabudskaya¹⁰, D.A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia;

³Saiko Russian-Japanese Medical Center, Khabarovsk, Russia;

⁴North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;

⁵Republican Clinical Hospital, Nalchik, Russia;

⁶Republican Clinical Oncology Center, Cheboksary, Russia;

⁷Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

⁸Kozmodemyansk Interdistrict Hospital, Kozmodemyansk, Russia;

⁹Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

¹⁰Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Aim. To study the peculiarities of carrying clinically significant allelic variants of *TPMT* and *DPYD* genes associated with the response to drug therapy in cancer practice among 9 ethnic groups of the Russian Federation.

Materials and methods. The study included 1446 conditionally healthy volunteers from 9 ethnic groups. Carriage of polymorphic *TPMT* and *DPYD* gene markers was detected by the Real-Time PCR (polymerase chain reaction) method.

Results. In all ethnic groups, the distribution of genotypes and alleles matched the equilibrium of Hardy-Weinberg. *TPMT*3A* (rs1800460) and *TPMT*3C* (rs1142345) were observed in heterozygous state in all investigated ethnic groups. In the Kabardinian group ($n=204$) the frequency of the *TPMT*3A* minor allele (MAF, %) was 2.94%; Balkars ($n=200$) – 1.25%; Ossetians ($n=239$) – 1.67%; Chuvashes ($n=238$) – 1.89%; Mari ($n=206$) – 1.21%; Tatars ($n=141$) – 1.77%; Russians ($n=134$) – 4.85%. The frequency of the *TPMT*3C* minor allele (MAF, %) in the Kabardinian group ($n=204$) MAF was 4.90%; Balkars ($n=200$) – 1.75%; Buryats ($n=114$) – 0.44%; Ossetians ($n=239$) – 1.88%; Chuvashes ($n=238$) – 1.68%; Mari ($n=206$) – 1.21%; Tatars ($n=141$) – 1.42%; Russians ($n=134$) – 4.48%. The results of the analysis of *DPYD*2A* polymorphism (rs3918290) demonstrated ethnic peculiarities of distribution. In the heterozygous state it was found only in the groups of Kabardians ($n=204$, MAF 1.22%), Balkars ($n=200$, MAF 2.00%), and Ossetians ($n=239$, MAF 0.63%).

Conclusion. The results obtained in the study will be useful for developing personalized algorithms of antitumor therapy in cancer practice, including those aimed at increasing the safety of chemotherapy.

Keywords: pharmacogenetic, chemotherapy, ethnic groups, *TPMT*, *DPYD*.

For citation: Mirzaev K.B., Fedorin D.S., Akmalova K.A., et al. Analysis of carrying clinically significant allelic variants of *TPMT* and *DPYD* genes associated with the response to drug therapy in cancer practice among 9 ethnic groups of the Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 43–51. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000719

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) – абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция

DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) – дигидропиримидиндегидрогеназа

GMAF (global minor allele frequency) – глобальная частота встречаемости минорного аллеля

MAF – частота встречаемости минорного аллеля

SNP (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм

Введение

Согласно данным проекта «Атлас рака» (The Cancer Atlas) в 2018 г. зарегистрировано 18,1 млн случаев диагностики и 9,6 млн случаев смерти от онкологических заболеваний. У каждого 4-го мужчины и у каждой 5-й женщины развивается онкологическая патология, летальная для 1 из 8 мужчин и 1 из 11 женщин. Сохранение такой динамики увеличит глобальное бремя онкологических заболеваний до выявления 29,4 млн случаев ежегодно к 2040 г. [1].

Мультифакториальность процессов канцерогенеза определяет многообразие терапевтических стратегий и трудности прогнозирования результатов в онкологической практике. Особую сложность представляет генетическая гетерогенность опухоли, состоящая из двух основных компонентов: соматических мутаций непосредственно в опухолевой ткани, определяющих биологические особенности атипичных клеток, и индивидуальных полиморфных вариантов в генах-регуляторах гомеостаза организма [2]. На абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию (absorption, distribution, metabolism, and excretion – ADME) лекарственных средств, применяемых при гемобластозах, оказывает влияние множество ферментов, трансмембранных транспортеров, рецепторов, активность которых обладает большой вариабельностью. Внутри популяции наблюдается полиморфизм генов, кодирующих компоненты ADME и определяющих особенности фармакологического ответа, в том числе и возникновение неблагоприятных побочных реакций [3].

Исследование таких полиморфных вариантов и вычленение конкретных генов-кандидатов является компетенцией фармакогенетики. В более широком смысле используют понятие фармакогеномики, описывающей взаимодействие между всей совокупностью генов организма (геномом) и реакцией на лекарственные средства [4].

В 1998 г. Рабочая группа по определению биомаркеров Национального института здравоохранения определила биомаркер как «характеристику, которая объективно измеряется и оценивается как показатель нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство» [5]. Фармакогенетический или фармакогеномный биомаркер определяется как

любой «генетический или геномный маркер (соответственно), связанный с реакцией на лекарственное средство» [6].

Определение генетических вариаций в ходе фармакогенетического тестирования с использованием панели, включающей ключевые фармакокинетические и фармакодинамические гены, позволяет учесть индивидуальные особенности метаболизма низкомолекулярных веществ. Широкое внедрение методов фармакогенетики в клиническую практику зависит от наличия информации о генетической структуре конкретной популяции. Предлагаемые на настоящий момент рекомендации сформированы на основании данных анализа европейской и североамериканской популяции, что затрудняет экстраполяцию результатов на популяцию в других частях света.

Территориальная изменчивость частоты различных ДНК-полиморфизмов формирует генетическую гетерогенность в различных популяциях и этнических группах Российской Федерации. С целью определения потенциальной значимости фармакогенетических маркеров среди этнических групп России проведен анализ территориальной гетерогенности клинически значимых полиморфных вариантов, двух генов из списка Very Important Pharmacogenes, ассоциированных с ответом на лекарственную терапию гемобластозов.

Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии с Этическим кодексом Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация), оно одобрено локальным комитетом по этике Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва. От всех участников исследования получено письменное информированное согласие перед включением в исследование. Согласно условиям информированного согласия все результаты исследования могут быть использованы в научных целях без раскрытия персональных данных.

Изучаемая популяция

В исследование включены 1446 условно здоровых добровольцев:

- 200 балкарцев, средний возраст $46,6 \pm 18,7$ года, из них 93 (46,5%) мужчины и 107 (53,5%) женщин;

- 204 кабардинца, средний возраст $47,3 \pm 17,8$ года, из них 88 (43,1%) мужчин и 116 (56,9%) женщин;
- 114 бурят, средний возраст $42,8 \pm 15,4$ года, из них 34 (29,8%) мужчины и 80 (70,2%) женщин;
- 206 марийцев, средний возраст $43,8 \pm 14,8$ года, из них 35 (17,0%) мужчин и 171 (83,0%) женщины;
- 238 чувашей, средний возраст $39,5 \pm 12,3$ года, из них 34 (14,3%) мужчины и 204 (85,7%) женщины;
- 70 нанайцев, средний возраст $43,5 \pm 12,7$ года, из них 14 (20,0%) мужчин и 56 (80,0%) женщин;
- 141 татарин, средний возраст $47,9 \pm 13,9$ года, из них 29 (20,6%) мужчин и 112 (79,4%) женщин;
- 239 осетин, средний возраст $28,0 \pm 11,7$ года, из них 66 (27,6%) мужчин и 173 (72,4%) женщины;
- 134 русских, средний возраст $42,2 \pm 12,0$ года, из них 26 (19,4%) мужчин и 108 (80,6%) женщин.

Сведения об авторах:

Федоринов Денис Сергеевич – ординатор каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5516-7367
Акмалова Кристина Анатольевна – м.н.с. отд. молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3505-8520

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич – м.н.с. отд. молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9001-1499

Качанова Анастасия Алексеевна – м.н.с. отд. молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3194-4410

Созаева Жаннет Алимовна – м.н.с. отд. молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Гришина Елена Анатольевна – д.б.н., в.н.с. отд. молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5621-8266

Шуев Григорий Николаевич – аспирант каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5031-0088

Китаева Елена Юрьевна – ассистент каф. геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9498-4503

Шпрах Владимир Викторович – дир. ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-1650-1275

Сулейманов Салават Шейхович – д.м.н., проф., ген. дир. ООО «Саик-ко». ORCID: 0000-0002-9236-7525

Болиева Лаура Зелимхановна – д.м.н., проф., зав. каф. фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО СОГМА. ORCID: 0000-0002-1820-7726

Созаева Мариям Султан-Хамитовна – зав. КДЛ ГБУЗ РКБ. ORCID: 0000-0002-5616-8836

Жучкова Светлана Михайловна – к.м.н., клин. фармаколог АУ РКВД. ORCID: 0000-0002-2503-1271

Гималдинова Наталья Евгеньевна – к.м.н., ассистент каф. общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». ORCID: 0000-0001-8488-308X

Сидукова Елена Эдуардовна – зам. глав. врача ГБУ РМЭ «Козьмодемьянская МБ». ORCID: 0000-0002-5083-6223

Бурашников Ирина Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-8511-5696

Шикалева Анастасия Алексеевна – председатель Совета обучающихся и молодых ученых КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-1798-0490

Забудская Ксения Геннадьевна – ординатор по специальности «Генетика» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-1290-574X

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-кор. РАН, проф. РАН, д.м.н., проф., проректор по развитию и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Этническую принадлежность участников исследования устанавливали с помощью метода самоопределения. Критерием включения являлось самоопределение не менее чем в двух поколениях: участник и оба родителя являлись представителями одной этнической группы. Как показано в ранее проведенных исследованиях, отмечается высокая корреляция между примененным методом самоидентификации и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности [7]. В исследование не включали потомков межэтнических браков.

Генотипирование

В пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой собирали 4 мл венозной крови пациентов. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови осуществляли с помощью набора лабораторных реагентов для выделения ДНК из цельной крови «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров генов выявлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью наборов реагентов «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», Москва, Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) и наборов TaqMan® SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II, без UNG Applied Biosystems (Foster City, Калифорния, США). ПЦР проводили в реакционном объеме 10 мкл, содержащем геномную ДНК 15 нг, олигонуклеотидные праймеры 0,5 пМ, 1 мкл 10 ПЦР-буфера, дезоксинуклеотиды (дНТФ) 250 мМ, хлорид магния 3 мМ и ДНК-полимеразу 0,25 U. Программа амплификации состояла из предварительной денатурации при 95°C в течение 10 мин с последующими 30 циклами денатурации при 95°C в течение 30 с, отжига при 60°C в течение 60 с и элонгации при 72°C в течение 60 с с последующей окончательной элонгацией при 72°C в течение 7 мин. Каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала по соответствующему каналу: FAM, HEX или FAM и HEX, а по части маркерам FAM и VIC. В данной работе нуклеотидные замены указаны в соответствии с инструкцией производителя и Human Genome Variation Society.

Статистический анализ

Для установления различий в носительстве минорных аллельных вариантов между этническими группами и проверки соблюдения равновесия Харди–Вайнберга применяли точный критерий Фишера (2-Tailed P). Дополнительно проводилась поправка на множественные сравнения Бонферрони. Средние показатели представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка результатов проводилась в программе GraphPad InStat.

Результаты

Во всех этнических группах распределение изучаемых генотипов и аллелей соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (табл. 1).

Результаты множественного сравнения частоты носительства TPMT*3A (rs1800460), TPMT*3C (rs1142345) и

Контактная информация:

Мирзаев Карин Бадавинович – к.м.н., с.н.с., зав. отд. персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(963)782-74-42; e-mail: karin05doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9307-4994

Таблица 1. Оценка соблюдения равновесия Харди–Вайнберга по исследуемым генам среди 9 этнических групп

Этническая группа	n	Соответствие Харди–Вайнберга				Соответствие Харди–Вайнберга				Соответствие Харди–Вайнберга			
		Генотип TRMT*3A (rs1800460), n (%)	Минорный аллель, %	p	ТТ	Генотип TRMT*3C (rs1142345), n (%)	Минорный аллель, %	p	ТТ	Генотип DRUD*2A (rs3918290), n (%)	Минорный аллель, %	p	ТТ
Кабардинцы	204	192 (94,1)	12 (5,9)	0	184 (90,2)	20 (9,8)	0	4,90	p>0,05	200 (98,0)	3 (1,5)	1 (0,5)	1,23
Ожидаемая частота, %		94,2	5,7	0,09	90,4	9,3	0,2		p>0,05	97,5	2,4	0,02	
Балкарцы	200	195 (97,5)	5 (2,5)	0	193 (98,5)	7 (1,5)	0	1,75	p>0,05	192 (96,0)	8 (4,0)	0	2,00
Ожидаемая частота, %		97,4	2,5	0,02	96,5	3,4	0,03		p>0,05	96,0	3,9	0,04	
Осетины	239	231 (96,7)	8 (3,3)	0	230 (96,2)	9 (3,8)	0	1,88	p>0,05	236 (98,3)	3 (1,7)	0	0,63
Ожидаемая частота, %		96,7	3,2	0,03	96,3	3,6	0,04		p>0,05	98,7	1,3	0	
Буряты	114	114 (100)	0	0	113 (99,2)	1 (0,8)	0	0,44	p>0,05	114 (100)	0	0	0
Ожидаемая частота, %		99,9	0,01	0	99,1	0,09	0		p>0,05	99,9	0,01	0	
Чуваши	238	229 (96,2)	9 (3,8)	0	230 (96,6)	8 (3,4)	0	1,68	p>0,05	238 (100)	0	0	0
Ожидаемая частота, %		97,2	3,7	0,004	96,6	3,3	0,03		p>0,05	99,2	0,08	0	
Нанайцы	70	70 (100)	0	0	69 (98,6)	1 (1,4)	0	0,71	p>0,05	70 (100)	0	0	0
Ожидаемая частота, %		99,1	0,09	0	98,5	1,4	0,01		p>0,05	99,1	0,09	0	
Марийцы	206	201 (97,6)	5 (2,4)	0	201 (97,6)	5 (2,4)	0	1,2	p>0,05	206 (100)	0	0	0
Ожидаемая частота, %		97,6	2,3	0,01	97,6	2,3	0,01		p>0,05	99,2	0,08	0	
Татары	141	136 (96,5)	5 (3,5)	0	137 (97,2)	4 (2,8)	0	1,42	p>0,05	141 (100)	0	0	0
Ожидаемая частота, %		96,4	3,5	0,03	97,1	2,8	0,02		p>0,05	99,1	0,09	0	
Русские	134	121 (90,3)	13 (9,7)	0	122 (91,0)	12 (9,0)	0	4,48	p>0,05	134 (100)	0	0	0
Ожидаемая частота, %		90,5	9,4	0,03	91,2	8,6	0,02		p>0,05	99,1	0,09	0	

Таблица 2. Сравнение частоты носительства клинически значимых аллельных вариантов генов TPMT и DPYD среди 9 этнических групп

SNP	Этни- ческая группа	Общее ко- личество (n/аллель)	MAF, %	Кабар- динцы	Балкарцы	Осетины	Буряты	Чуваши	Нанайцы	Марийцы	Татары
TPMT*3A (rs1800460)	Кабардинцы	12/408	2,94	-	p=0,1396; ОШ 2,394; 95% ДИ 0,8354–6,860	p=0,2578; ОШ 1,78; 95% ДИ 0,7204–4,4	p=0,0055; ОШ 14,407; 95% ДИ 0,8484–244,65	p=0,3773; ОШ 1,572; 95% ДИ 0,6556–3,771	p=0,0429; ОШ 8,859; 95% ДИ 0,5207–150,71	p=0,0915; ОШ 2,467; 95% ДИ 0,8609– 7,068	p=0,4553; ОШ 1,679; 95% ДИ 0,5847–4,82
	Балкарцы	5/400	1,25	-	-	p=0,7809; ОШ 0,7437; 95% ДИ 0,2413–2,292	p=0,1648; ОШ 0,1574; 95% ДИ 0,0087–2,861	p=0,5914; ОШ 1,522; 95% ДИ 0,5059–4,581	p=0,3341; ОШ 0,2559; 95% ДИ 0,014–4,661	p=1; ОШ 0,9705; 95% ДИ 0,2787–3,379	p=0,7483; ОШ 0,7013; 95% ДИ 0,201–2,446
	Осетины	8/478	1,67	-	-	-	p=0,0595; ОШ 0,1211; 95% ДИ 0,006956–2,109	p=0,8126; ОШ 1,132; 95% ДИ 0,433–2,961	p=0,2089; ОШ 0,197; 95% ДИ 0,01129–3,437	p=0,7807; ОШ 0,7217; 95% ДИ 0,2342–2,224	p=1; ОШ 0,943; 95% ДИ 0,3034–2,912
	Буряты	0/228	0	-	-	-	-	p=0,0354; ОШ 9,287; 95% ДИ 0,5378–160,37	-	p=0,1665; ОШ 6,168; 95% ДИ 0,3393– 112,13	p=0,0683; ОШ 0,1104; 95% ДИ 0,006068–2,009
	Чуваши	9/476	1,89	-	-	-	-	-	p=0,2209; ОШ 0,1751; 95% ДИ 0,0101–3,03	p=0,5908; ОШ 0,6375; 95% ДИ 0,2119–1,918	p=1; ОШ 1,068; 95% ДИ 0,3541–3,219
	Нанайцы	0/140	0	-	-	-	-	-	-	p=0,3366; ОШ 3,793; 95% ДИ 0,2082– 69,74	p=0,1752; ОШ 0,1796; 95% ДИ 0,009851–3,273
	Марийцы	5/412	1,21	-	-	-	-	-	-	-	p=0,5377; ОШ 0,6806; 95% ДИ 0,1951–2,374
	Татары	5/282	1,77	-	-	-	-	-	-	-	-
	Русские	13/268	4,85	p=0,2155; ОШ 1,682; 95% ДИ 0,7556–3,746	p=0,0065; ОШ 0,2483; 95% ДИ 0,08745–0,705	p=0,0189; ОШ 0,3339; 95% ДИ 0,1366–0,8163	p=0,0003; ОШ 0,04141; 95% ДИ 0,002446–0,7011	p=0,0396; ОШ 0,378; 95% ДИ 0,1594–0,8967	p=0,0056; ОШ 0,6735; 95% ДИ 0,003971–1,142	p=0,0058; ОШ 0,241; 95% ДИ 0,08488– 0,6841	p=0,0544; ОШ 0,3541; 95% ДИ 0,1244–1,007
	Кабардинцы	20/408	4,90	-	p=0,0174; ОШ 0,3455; 95% ДИ 0,1444–0,8267	p=0,0135; ОШ 2,686; 95% ДИ 1,209–5,968	p=0,0018; ОШ 0,08546; 95% ДИ 0,01139–0,6414	p=0,0069; ОШ 0,3316; 95% ДИ 0,1444–0,7613	p=0,0219; ОШ 0,1396; 95% ДИ 0,01855–1,05	p=0,0021; ОШ 0,2383; 95% ДИ 0,08855–0,6414	p=0,0183; ОШ 3,582; 95% ДИ 1,211–10,6
TPMT*3C (rs1142345)	Балкарцы	7/400	1,75	-	-	p=1; ОШ 0,9282; 95% ДИ 0,3425–2,516	p=0,2693; ОШ 0,2473; 95% ДИ 0,03022–2,024	p=1; ОШ 0,9597; 95% ДИ 0,3449–2,671	p=0,6868; ОШ 0,4039; 95% ДИ 0,04923–3,314	p=0,5731; ОШ 0,6897; 95% ДИ 0,217– 2,192	p=1; ОШ 1,238; 95% ДИ 0,3588–4,271

Таблица 2. Сравнение частоты носительства клинически значимых аллельных вариантов генов *TRMT* и *DPYD* среди 9 этнических групп (Продолжение)

<i>SNP</i>	Этническая группа	Общее количество (n/аллель)	MAF, %	Кабардинцы	Балкарцы	Осетины	Буряты	Чуваши	Нанайцы	Марийцы	Татары
TRMT*3C (rs1142345)	Буряты	1/228	0.44	-	-	-	p=0.1801; ОШ 0.2296; 95% ДИ 0.02889–1.824	p=0.2844; ОШ 3.88; 95% ДИ 0.4822–31.228	p=1; ОШ 1.633; 95% ДИ 0.1013–26.338	p=0.4296; ОШ 2.789; 95% ДИ 0.3236–24.029	p=0.3866; ОШ 0.3062; 95% ДИ 0.03396–2.76
	Осетины	9/478	1.88	-	-	-	-	p=1; ОШ 0.8908; 95% ДИ 0.3407–2.329	p=0.4693; ОШ 0.3749; 95% ДИ 0.04706–2.986	p=0.5909; ОШ 1.334; 95% ДИ 0.2128–1.926	p=0.7764; ОШ 1.334; 95% ДИ 0.4068–4.373
	Чуваши	8/476	1.68	-	-	-	-	-	p=0.6919; ОШ 0.4209; 95% ДИ 0.05216–3.396	p=0.7807; ОШ 0.7187; 95% ДИ 0.2332–2.215	p=1; ОШ 1.188; 95% ДИ 0.3544–3.983
	Нанайцы	1/140	0.71	-	-	-	-	-	-	p=1; ОШ 1.708; 95% ДИ 0.1977–14.751	p=1; ОШ 0.5; 95% ДИ 0.05533–4.518
	Марийцы	5/412	1.21	-	-	-	-	-	-	-	p=1; ОШ 0.8538; 95% ДИ 0.2272–3.209
	Татары	4/282	1.42	-	-	-	-	-	-	-	-
	Русские	12/268	4.48	p=0.855; ОШ 1.1; 95% ДИ 0.5283–2.289	p=0.055; ОШ 0.38; 95% ДИ 0.1476–0.9782	p=0.0042; ОШ 0.09398; 95% ДИ 0.01212–0.7288	p=0.062; ОШ 0.4094; 95% ДИ 0.1702–0.9848	p=0.0321; ОШ 0.3647; 95% ДИ 0.1471–0.9039	p=0.0408; ОШ 0.1535; 95% ДИ 0.01974–1.193	p=0.0107; ОШ 0.2621; 95% ДИ 0.09124–0.7528	p=0.0415; ОШ 0.307; 95% ДИ 0.09773–0.9641
	Кабардинцы	5/408	1.22	-	p=0.416; ОШ 1.645; 95% ДИ 0.5334–5.073	p=0.4814; ОШ 0.5091; 95% ДИ 0.1209–2.144	p=0.1659; ОШ 0.1605; 95% ДИ 0.00883–2.918	p=0.0207; ОШ 0.07698; 95% ДИ 0.004241–1.397	p=0.3357; ОШ 0.2611; 95% ДИ 0.01433–4.755	p=0.0301; ОШ 0.08893; 95% ДИ 0.004898–1.615	p=0.0827; ОШ 0.1298; 95% ДИ 0.007146–2.359
	Балкарцы	8/400	2.00	-	-	p=0.124; ОШ 0.3095; 95% ДИ 0.08153–1.175	p=0.0561; ОШ 0.101; 95% ДИ 0.005801–1.76	p=0.0018; ОШ 0.04845; 95% ДИ 0.002786–0.8427	p=0.1198; ОШ 0.1643; 95% ДИ 0.009417–2.868	p=0.003; ОШ 0.05597; 95% ДИ 0.003218–0.9737	p=0.0238; ОШ 0.08173; 95% ДИ 0.004695–1.423
	Осетины	3/478	0.63	-	-	-	p=0.5549; ОШ 0.2973; 95% ДИ 0.01528–5.784	p=0.2492; ОШ 7.015; 95% ДИ 0.3611–136.27	p=0.2492; ОШ 0.1426; 95% ДИ 0.007338–2.769	p=1; ОШ 0.4835; 95% ДИ 0.02481–9.423	p=0.299; ОШ 0.2405; 95% ДИ 0.01237–4.676

Таблица 2. Сравнение частоты носительства клинически значимых аллельных вариантов генов *TPMT* и *DPYD* среди 9 этнических групп (Окончание)

SNP	Этническая группа	Общее количество (n/аллель)	MAF, %	Кабардинцы	Балкарцы	Осетины	Буряты	Чуваши	Нанайцы	Марийцы	Татары
DPYD*2A (rs3918290)	Буряты	0/228	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Чуваши	0/476	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Нанайцы	0/140	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Марийцы	0/412	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Татары	0/282	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Русские	0/268	0	p=0,1629; ОШ 0,1366; 95% ДИ 0,007518–2,483	p=0,0244; ОШ 0,08599; 95% ДИ 0,004939–1,497	p=0,5567; ОШ 0,253; 95% ДИ 0,01301–4,92	-	-	-	-	-

DPYD*2A (rs3918290) представлены в табл. 2. С учетом поправки на множественные сравнения Бонферрони значимыми следует считать различия при $p < 0,00312$.

Статистически значимые различия по изучаемым маркерам выявлены между несколькими этническими группам европеоидной и монголоидной рас: по *TPMT**3A (rs1800460) – частота среди русских выше, чем среди бурят (не встречались носители); по *TPMT**3C (rs1142345) – частота среди кабардинцев выше, чем среди бурят и марийцев; по *DPYD**2A (rs3918290) – не встречалось носительство среди бурят, нанайцев, татар, чувашей и марийцев.

Обсуждение

Размер фармакологически значимых генетических aberrаций зачастую весьма небольшой и представлен однонуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphism – SNP) [8]. На настоящий момент в ходе масштабного исследования более чем 60 тыс. экзотов обнаружено около 61 тыс. небольших полиморфных вариантов в 806 генах, вовлеченных в формирование ответа на лекарственные средства [9].

Одним из наиболее известных фармакогенетических маркеров является тиопурин-S-метилтрансфераза (thiopurine S-methyltransferase – *TPMT*). Этот ген кодирует одноименный белок – цитоплазматический фермент, катализирующий в основном S-метилирование ароматических и гетероциклических сульфгидрильных соединений (6-меркаптопурин, 6-тиогуанин и азатиоприн). Аллельные варианты гена *TPMT* rs1800460 (локализация на хромосоме, включающая все затронутые в изменение нуклеотиды – chr6: 18138997 (GRCh38.p12)) и rs1142345 (локализация – chr6: 18130687 (GRCh38.p12)) ассоциированы со снижением каталитической активности тиопурин-S-метилтрансферазы [10].

6-меркаптопурин – химиотерапевтическое средство из группы антиметаболитов, активно применяется в онкогематологии: при остром лейкозе, индукции ремиссии при остром лимфобластном и нелимфобластном лейкозе, хроническом миелолейкозе. Молекула 6-меркаптопурина является пролекарством. Активные метаболиты – тиогуаниновые основания – блокируют синтез ДНК и в меньшей степени РНК в пролиферирующих клетках. Тиопурин-S-метилтрансфераза катализирует S-метилирование препарата с образованием неактивного продукта метил-6-меркаптопурина, который препятствует избыточному синтезу тиогуаниновых оснований. При недостаточной активности фермента введение стандартных доз 6-меркаптопурина приводит к накоплению тиогуаниновых нуклеотидов в большом количестве, обуславливая такие нежелательные эффекты, как миелосупрессия [4]. И, соответственно, у гетерозиготных носителей аллелей со сниженной активностью фермента в сравнении с носителями «дикого» типа может встречаться более высокая частота гематотоксических осложнений. Генотипирование по *TPMT* позволяет определить индивидуальную активность фермента у пациента и корректировать дозы тиопуриновых химиопрепаратов 6-меркаптопурина и 6-тиогуанина [4, 5].

В европейской популяции частота выявления аллельного варианта rs1800460 составляет от 1,30% (база данных 1000 Genomes Project phase3 release V3+) до 3,70% (полноэкзомное исследование The genome Aggregation Database – gnomAD); в Азии – от 0,40% (данные The Exome Aggregation Consortium и gnomAD) до 2,80% (база данных 1000 Genomes Project phase3 release V3+). Глобальная частота встречаемости минорного аллеля (global minor allele frequency – GMAF) составляет 1,70%.

Аллельный вариант rs1142345 обнаруживается у 2,90–4,10% населения Европы и у 0,80–4,00% азиатского населения (GMAF 4,59%) [11]. Частота аллелей полиморфизма *TPMT**3A (rs1800460) обнаруживалась в пределах указанных

интервалов лишь в гетерозиготном состоянии. В группе кабардинцев ($n=204$) частота встречаемости минорного аллеля (minor allele frequency – MAF, %) составила 2,94%, балкарцев ($n=200$) – 1,25%; осетин ($n=239$) – 1,67%; чувашей ($n=238$) – 1,89%; марийцев ($n=206$) – 1,21%; татар ($n=141$) – 1,77%; русских ($n=134$) – 4,85%. Полиморфизм $TPMT^*3C$ (rs1142345) встречался во всех исследуемых этнических группах только в гетерозиготном состоянии. В группе кабардинцев ($n=204$) MAF составила 4,90%; балкарцев ($n=200$) – 1,75%; бурятов ($n=114$) – 0,44%; осетин ($n=239$) – 1,88%; чувашей ($n=238$) – 1,68%; марийцев ($n=206$) – 1,21%; татар ($n=141$) – 1,42%; русских ($n=134$) – 4,48%. В южно- и североамериканской популяциях наиболее масштабным исследованием стал проект Population Architecture using Genomics and Epidemiology, summary data (PAGE-summary, PAGE II, 2013–2019). По его результатам средняя MAF составила 0,01%, наиболее высокая MAF обнаруживалась у представителей южноазиатской этнической группы – 1,00% [12]. Данные аллельные варианты изучались и в ранее проведенных в РФ исследованиях. В исследовании Е. Samochatova и соавт. у детей с гемобластозами частота $TPMT^*3A$ и $TPMT^*3C$ составила 4,5 и 0,8% соответственно [13]. В исследовании А.А. Карнюшка среди аналогичной категории пациентов, но в другом регионе частота $TPMT^*3A$ и $TPMT^*3C$ составила 7,8 и 3,9% соответственно [14]. В более крупном исследовании Т. Nasedkina и соавт. на смешанной (пациенты, здоровые добровольцы) популяции частота $TPMT^*3A$ и $TPMT^*3C$ составила 2,6 и 0,36% соответственно [15].

Фермент дигидропиримидиндегидрогеназа (dihydropyrimidine dehydrogenase – DPD) участвует в метаболизме химиотерапевтических агентов из группы фторпиримидинов: 5-фторурацила, широко применяющегося в онкологической практике, и перорального препарата капецитабина. Изменения нуклеотидной последовательности в гене *DPYD*, кодирующем DPD, аналогично с *TPMT* приводят к недостаточной активности этого фермента [16]. Наиболее распространенным аллельным вариантом является мутация в участке сплайсинга $DPYD^*2A$ (rs3918290), что вызывает сдвиг рамки считывания и пропуск всего экзона 14 (фрагмент кодирующей последовательности) [17]. Фенотипически увеличивается

риск тяжелой токсичности, индуцированной фторпиримидинами [18, 19]. Генетический скрининг пациентов перед проведением фторпиримидинсодержащей терапии позволит оптимально модифицировать дозу в зависимости от аллельного варианта [20]. GMAF существенно ниже обоих аллельных вариантов гена *TPMT* и составляет 0,28%. Результаты анализа полиморфизма $DPYD^*2A$ (rs3918290) продемонстрировали этнические особенности распределения. В гетерозиготном состоянии он выявлен лишь в группах кабардинцев ($n=204$, MAF 1,22%), балкарцев ($n=200$, MAF 2,00%), осетин ($n=239$, MAF 0,63%). Данные величины несколько превышают результаты, полученные в европейской – от 0,1% (данные gnomAD) до 0,5% (1000 Genomes), африканской (0,1%), южноазиатской популяциях (0,1%) [21]. Данный аллельный вариант гена *DPYD* изучался в нескольких ранее проведенных в РФ исследованиях. В исследовании D. Mitrofanov и соавт. среди жителей Новосибирского региона частота $DPYD^*2A$ составила 4,5% [22]. В исследовании Н.Н. Тимошкиной и соавт. у пациентов с колоректальным раком аллельный вариант *2A не обнаружен [23].

Заключение

Полученные в исследовании результаты будут полезны для разработки персонализированных алгоритмов противоопухолевой терапии в онкологической практике, в том числе направленных на повышение безопасности химиотерапевтического лечения гемобластозов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант №18-75-00112 «Генетические детерминанты чувствительности к лекарственным средствам у коренных народов Северного Кавказа, Республики Крым, Поволжья и Сибири».

Работа выполнена в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Available from: <http://canceratlas.cancer.org/the-burden/the-burden-of-cancer/>
- Wei M. Identification of pharmacogenetic markers in cancer supportive care. *J Clin Oncol*. 2018;36:34(Suppl.):109. doi: 10.1200/JCO.2018.36.34_suppl.109
- Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci*. 1999;20(8):342-9. doi: 10.1016/S0165-6147(99)01363-2
- Monte AA, Heard KJ, Vasiliou V. Prediction of drug response and safety in clinical practice. *J Med Toxicol*. 2012;8:43-51. doi: 10.1007/s13181-011-0198-7
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989
- Patel JN. Application of genotype-guided cancer therapy in solid tumors. *Pharmacogenomics*. 2014;15(1):79-93. doi: 10.2217/pgs.13.227
- Tang H, Quertermous T, Rodriguez B, et al. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Am J Human Genet*. 2005;76(2):268-75. doi: 10.1086/427888
- Schärfe CP, Tremmel R, Schwab M, et al. Genetic variation in human drug-related genes. *Genome Med*. 2017;9(1):117. doi: 10.1186/s13073-017-0502-5
- Saadeh C, Bright D, Rustem D. Precision Medicine in Oncology Pharmacy Practice. *Acta Medica Academica*. 2019;48(1):90-104. doi: 10.5644/ama2006-124.246
- National Center for Biotechnology Information. ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000012722.2>
- Available from: <http://gnomad.broadinstitute.org/variant/6-18139228-C-T>
- Available from: <https://www.pagestudy.org/index.php/mega>
- Samochatova EV, Chupova NV, Rudneva A, et al. *TPMT* genetic variations in populations of the Russian Federation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):203-8. doi: 10.1002/pbc.21837
- Карнюшка А.А., Субботина Т.Н., Шайхутдинова Р.В. и др. Анализ полиморфизмов в гене *TPMT* у детей с острым лейкозом на территории Красноярского края. *Рос. журн. детской гематологии и онкологии*. 2018;5(3):56-9 [Karnyushka AA, Subbotina TN, Shaikhutdinova RV, et al. Analysis of polymorphisms in the *TPMT* gene in children with acute leukemia in the Krasnoyarsk Territory. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(3):56-9 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-56-59
- Nasedkina TV, Fedorova OE, Glotov AS, et al. Rapid genotyping of common deficient thiopurine S-methyltransferase alleles using the DNA-microchip technique. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(9):991-8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201647

16. Palmirotta R, Lovero D, Delacour H, et al. Rare Dihydropyrimidine Dehydrogenase Variants and Toxicity by Fluoropyrimidines: A Case Report. *Front Oncol.* 2019;9:139. doi: 10.3389/fonc.2019.00139
17. Meulendijks D, Cats A, Beijnen JH, Schellens JH. Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity – Ready for clinical practice? *Cancer Treat Rev.* 2016;50:23-34. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.08.002
18. Patel JN, Fuchs CS, Owzar K, et al. Gastric cancer pharmacogenetics: progress or old tripe? *Pharmacogenomics.* 2013;14(9):1053-64. doi: 10.2217/pgs.13.88
19. Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH. High prevalence of the IVS14 + 1G>A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene of patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity. *Pharmacogenetics.* 2002;12(7):555-8. doi: 10.1097/00008571-200210000-00007
20. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210-6. doi: 10.1002/cpt.911
21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3918290>
22. Митрофанов Д.В., Часовникова О.Б., Королёва Л.С. и др. Оценка частоты встречаемости мутации 735G → А в сайте сплайсинга интрона 14 гена дигидропиримидиндегидрогеназы (DPYD) с помощью флюоресцентно-меченых олигонуклеотидов среди жителей Новосибирской области. *Генетика.* 2008;44(12):1684-92 [Mitrofanov DV, Chasovnikova OB, Koroleva LS et al. Frequency of the 735G → A mutation of the 5'-splice donor site of intron 14 of the dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) in residents of Novosibirsk region (Russia) as revealed with fluorescent oligonucleotides. *Russ J Genet.* 2008;44(12):1684–92 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S1022795408120119
23. Тимошкина Н.Н., Богомолова О.А., Жужеленко И.А. и др. Исследование полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком. *Сиб. онкол. журн.* 2018;17(6):49-56. [Timoshkina NN, Bogomolova OA, Zhuzhelenko IA, et al. Study of polymorphisms of UGT1A1 and DPYD genes in chemotherapy for colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2018;17(6):49-56 (In Russ.)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56

Поступила 18.05.2020

Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*: особенности диагностики и лечения в Казани

С.Р. Абдулхаков^{1,2}, Д.С. Бордин³⁻⁵, Р.А. Абдулхаков², Д.Д. Сафина¹, А.Р. Гиздатуллина¹, Л.З. Гимадиева¹, Г.М. Сафина¹, А.И. Зиятдинов¹, А.М. Матурина¹, О.Р. Nyssen⁶, Francis Megraud⁷, Colm O'Morain⁸, Javier P. Gisbert⁶ от имени научного комитета и исследователей Hp-EuReg

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigaci3n Sanitaria Princesa (IIS-IP), Centro de Investigaci3n Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), and Universidad Aut3noma de Madrid (UAM), Madrid, Spain;

⁷Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux Cedex, France;

⁸Trinity College Dublin – Faculty of Health Sciences, Trinity College Dublin; Dublin/IE, Faculty of Health Sciences, Dublin, Ireland

Резюме

Цель. Оценка соответствия реальной клинической практики ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* в Казани клиническим рекомендациям.

Материалы и методы. В рамках наблюдательного многоцентрового проспективного исследования «Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*», проводимого по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты, проведен анализ данных 437 пациентов, внесенных в регистр клиническими центрами Казани в период с 2013 по 2019 г. Оценены методы, использованные для первичной диагностики инфекции *H. pylori* и контроля эрадикации. В 379 случаях проанализирована частота назначения разных схем эрадикационной терапии. В анализ эффективности эрадикационной терапии вошли данные 173 пациентов.

Результаты. Для первичной диагностики инфекции *H. pylori* наиболее часто использованы быстрый уреазный тест (44,2% случаев) и цитологический/гистологический метод (60% случаев); реже применялись неинвазивные методы – ¹³С-уреазный дыхательный тест (9,2%), серологический метод (6,2%), тест на определение антигена *H. pylori* в стуле (2,3%); у 21,7% пациентов определение *H. pylori* проведено двумя методами. Контрольный тест для оценки эффективности эрадикационной терапии в рекомендованные сроки проведен у 46,2% пациентов. При оценке эффективности эрадикационной терапии доминировали ¹³С-уреазный дыхательный тест (31,7%), полимеразная цепная реакция в кале/моноклональный тест определения антигена *H. pylori* в кале (28,7%), быстрый уреазный тест (22,3%), цитологическое/гистологическое исследование (26,2% случаев). Наиболее часто в качестве терапии первой линии назначалась стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин (64,6% случаев). В преобладающем большинстве случаев длительность эрадикационной терапии составила 14 дней. В качестве ИПП в схемах стандартной тройной терапии первой линии преобладало назначение пантопразола (84,8%). Эффективность 14-дневного курса стандартной тройной терапии (mITT) составила 87,0%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте применения неинвазивных методов для оценки эффективности эрадикационной терапии, вместе с тем следует отметить низкую частоту проведения контрольных тестов, что ограничивает возможности анализа успеха терапии. Эффективность наиболее часто назначаемой в Казани 14-дневной стандартной тройной терапии первой линии не достигает рекомендованного уровня в 90%, что можно объяснить частым использованием пантопразола, не оптимального ИПП в схемах эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, регистр, Hp-EuReg, эрадикационная терапия, висмута трикалия дицитрат.

Для цитирования: Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*: особенности диагностики и лечения в Казани. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 52–59. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000758

European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection: features of diagnosis and treatment in Kazan

S.R. Abdulkhakov^{1,2}, D.S. Bordin³⁻⁵, R.A. Abdulkhakov², D.D. Safina¹, A.R. Gizdatullina¹, L.Z. Gimadiev¹, G.M. Safina¹, A.I. Ziyatdinov¹, A.M. Maturina¹, O.P. Nyssen⁶, Francis Megraud⁷, Colm O'Morain⁸, Javier P. Gisbert⁶ on behalf of the scientific committee and Hp-EuReg investigators

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

⁴Tver State Medical University, Tver, Russia;

⁵Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁶Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigaci3n Sanitaria Princesa (IIS-IP), Centro de Investigaci3n Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), and Universidad Aut3noma de Madrid (UAM), Madrid, Spain;

⁷Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux Cedex, France;

⁸Trinity College Dublin – Faculty of Health Sciences, Trinity College Dublin; Dublin/IE, Faculty of Health Sciences, Dublin, Ireland

Background. As part of an observational multicenter prospective study “European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection”, conducted on the initiative of the European *H. pylori* and Microbiota Study Group, the compliance of clinical practice in the management of patients with *Helicobacter pylori* infection in Kazan with clinical guidelines was assessed.

Materials and methods. The data of 437 patients included into the register by clinical sites in Kazan in 2013–2019 were analyzed. The methods used for the initial diagnosis of *H. pylori* infection and eradication control were evaluated. The frequency of various eradication therapy regimens prescription was analyzed in 379 cases. Data regarding the effectiveness of eradication therapy was analyzed in 173 patients.

Results. The rapid urease test (44.2% of cases) and cytology/histology (60% of cases) were most often used for the initial diagnosis of *H. pylori* infection; however non-invasive methods such as ^{13}C -urea breath (9.2%), serology (6.2%), *H. pylori* stool antigen test (2.3%) were less common. In 21.7% of patients two methods of *H. pylori* detection were used for primary diagnosis. The control test to evaluate the effectiveness of eradication therapy at the recommended timepoint was performed in 46.2% of patients. ^{13}C -urea breath test (31.7%), stool PCR/stool antigen test (28.7%), rapid urease test (22.3%), cytology/histology (26.2% of cases) prevailed in the assessment of eradication rate. Standard triple therapy, including proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin was most commonly prescribed as first-line therapy (64.6% of cases). The duration of eradication therapy was 14 days in the majority of cases with pantoprazole as the most common proton pump inhibitor in standard triple therapy regimens (84.8%). The efficacy of 14-day standard triple therapy (mITT) was 87.0%.

Conclusion. The results indicate a high frequency of non-invasive methods use for assessing the effectiveness of eradication therapy; however, the overall rate of eradication efficacy assessment is low, limiting the possibility of analyzing the eradication results. The effectiveness of the most common 14-day standard triple first-line therapy in Kazan doesn't reach the recommended 90% eradication level. This could be explained by high rate of pantoprazole use, which is not an optimal proton pump inhibitor in eradication therapy regimens.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Hp-EuReg, registry, eradication therapy, bismuth tripotassium dicitrate.

For citation: Abdulkhakov S.R., Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection: features of diagnosis and treatment in Kazan. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 52–59. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000758

АГ – антиген
АТ – антитела
БУТ – быстрый уреазный тест
ВТД – висмута трикалия дицитрат
ИПП – ингибитор протонной помпы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация
С13-УДТ – ^{13}C -уреазный дыхательный тест

H. pylori – *Helicobacter pylori*
Hp-EuReg – Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*
Ig – иммуноглобулин
mITT – modified intention-to-treat
PP – per protocol
REDCap – Research Electronic Data Capture

Введение

Учитывая высокую распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в мире [1, 2], а также широкий круг заболеваний и состояний, при которых рекомендовано проведение эрадикации этой бактерии [3–5], вопросы об оценке локальной практики диагностики и лечения, а также эффективности схем эрадикационной терапии приобретают принципиальное значение.

Эффективность схем эрадикационной терапии в реальной клинической практике часто не достигает рекомендованного 90% порога эрадикации [6], что в значительной мере связано с наличием штаммов *H. pylori*, резистентных к антибактериальным препаратам, низкой приверженностью пациентов назначенной терапии, в ряде случаев – с назначением нерекондованных схем эрадикационной терапии. Предлагаемые современными международными и российскими рекомендациями способы повышения эффективности эрадикационной терапии [3, 4] способны существенно улучшить результаты лечения, однако, к сожалению, не всегда используются на практике.

Распространенность инфекции *H. pylori*, а также эффективность схем эрадикационной терапии отличаются в разных регионах Российской Федерации, что обусловлено, в первую очередь, разной распространенностью резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori* [7–12].

Анализ методов диагностики инфекции *H. pylori* и особенностей назначаемых схем эрадикационной терапии в разных регионах РФ позволяет получить представление о выполнении существующих рекомендаций по ведению пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями и реальной эффективности используемых режимов терапии.

Материалы и методы

«Европейский регистр ведения инфекции *H. pylori*» (Hp-EuReg) – проспективное многоцентровое наблюдатель-

ное исследование, которое проводится по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты. Регистр объединяет данные о реальной клинической практике ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* в большинстве европейских стран и России и представляет собой отражение текущей ситуации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* [13].

Сбор и управление информацией, получаемой в ходе исследования, осуществляется с помощью Научно-исследовательской электронной базы сбора данных REDCap (Research Electronic Data Capture), размещенной на серверах Ассоциации гастроэнтерологии Испании (Asociación Española de Gastroenterología; www.aegastro.es). REDCap обеспечивает:

- 1) интуитивно понятный интерфейс для ввода данных;
- 2) возможность аудита для отслеживания манипулирования данными и экспортных процедур;
- 3) автоматизацию экспорта данных для их обработки в основных статистических программах;
- 4) процедуры для импорта данных из внешних источников [14].

В онлайн-базу данных Hp-EuReg вносятся основные сведения: пол, возраст, этническая принадлежность, диагноз, показания к эрадикации *H. pylori*, сведения о ранее проведенных курсах антихеликобактерной терапии, метод выявления *H. pylori*, схема и длительность антихеликобактерной терапии, метод контроля эрадикации, эффективность и нежелательные явления терапии.

В статье представлены результаты анализа данных пациентов, внесенных в регистр Hp-EuReg клиническими центрами Казани в период с 2013 по 2019 г.

Результаты

Проанализированы данные внесенных в регистр 437 пациентов, у которых выявлена инфекция *H. pylori* и назначен курс эрадикационной терапии в соответствии с имеющимися

показаниями. Все включенные в регистр пациенты принадлежали к европеоидной расе, средний возраст составил 42,7±15,9 года, в том числе 248 женщин (56,8%, средний возраст – 43,87±16,6 года) и 189 мужчин (43,2%, средний возраст – 41,1±14,9 года).

Показания для проведения эрадикационной терапии *H. pylori* определены в соответствии с положениями IV и V Маастрихтского консенсуса, рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и VI Национальных рекомендаций по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний [3–5, 15–17].

Среди пациентов, включенных в анализ данных, в большинстве случаев (66,1%) эрадикационная терапия *H. pylori* назначалась в связи с наличием ассоциированного с *H. pylori* хронического гастрита, необходимостью длительной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, хронического атрофического гастрита, несколько реже – пациентам с язвенной болезнью желудка (5,7%) и двенадцатиперстной кишки (14,7%) и синдромом диспепсии (13,6%).

Методы выявления *H. pylori*, использованные для первичной диагностики, представлены на **рис. 1**.

Сведения об авторах:

Бордин Дмитрий Станиславович – д.м.н., зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФПДО ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2815-3992

Абдуллахов Рустам Аббасович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-1509-6776

Сафина Диляра Дамировна – ассистент каф. фундаментальных основ клинической медицины, н.с., «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-5985-3089

Гиздатуллина Алсу Рустамовна – ординатор каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-8376-6727

Гимадиева Лилия Завдятовна – ординатор каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0003-3831-7233

Сафина Гульчачак Маратовна – ординатор каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0001-6607-3884

Зиятдинов Айрат Ильдусович – врач-гастроэнтеролог Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-1411-9884

Матурина Альфия Маратовна – врач-гастроэнтеролог Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0001-8507-5666

Olga P. Nyssen – Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ORCID: 0000-0002-4920-9310

Francis Megraud – Professor of Bacteriology, Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux Cedex, France. ORCID: 0000-0002-2481-1612

Colm O'Morain – Emeritus Professor of Medicine, Trinity College Dublin – Faculty of Health Sciences, Trinity College Dublin; Dublin/IE, Faculty of Health Sciences, Dublin, Ireland. ORCID: 0000-0002-1847-6782

Javier Perez-Gisbert – Department of Gastroenterology, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ORCID: 0000-0003-2090-3445

Обращает на себя внимание преобладание быстрого уреазного теста – БУТ (44,2% случаев) и гистологического/цитологического метода (59,6% случаев) для первичной диагностики *H. pylori*, что связано с частым использованием эзофагогастродуоденоскопии.

Вместе с тем неинвазивные методы выявления *H. pylori*, рекомендованные V Маастрихтским консенсусом и рекомендациями РГА, применялись лишь у 17,6% пациентов, в том числе серологический метод (определение антител – АТ иммуноглобулина – IgG к *H. pylori* в крови) – у 6,2%, ¹³C-уреазный дыхательный тест (C13-УДТ) – у 9,2%, тест на определение антигена (АГ) *H. pylori* в стуле – у 2,3% пациентов.

В 21,7% случаев (95 пациентов) для первичной диагностики использованы 2 метода обнаружения *H. pylori*, чаще всего – сочетание БУТ и гистологического/цитологического методов (19%), реже – гистологического/цитологического с одним из неинвазивных методов (2,3%) или сочетание двух неинвазивных методов выявления *H. pylori*.

Анализ частоты назначения различных эрадикационных схем в качестве терапии 1-й линии проведен у 379 пациентов. Наиболее популярными в качестве терапии 1-й линии остаются схемы тройной терапии, которые рекомендованы 279 (73,6%) пациентам, в том числе тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин, назначена 245 (64,6%) пациентам в качестве терапии 1-й линии. Тройная схема эрадикации, включающая ИПП, амоксициллин и метронидазол, назначена 15 (4%) пациентам; в 6 (1,6%) случаях рекомендована тройная схема, в состав которой входили кларитромицин и метронидазол; в 4 (1%) – сочетание амоксицилина с левофлоксацином, в 9 (2,4%) – тройная схема, включающая ИПП, амоксициллин и другой антибактериальный препарат. Схема стандартной тройной терапии, усиленная добавлением висмута трикалия дицитрата (ВТД), рекомендована в качестве терапии 1-й линии 82 (21,6%) пациентам. Стандартная квадротерапия (ИПП, ВТД, тетрациклин, метронидазол) назначена 3 (0,8%) пациентам, другие варианты квадротерапии – 6 (1,6%); различные варианты последовательной терапии – 3 (0,8%), двойные схемы (сочетание ИПП и одного антибактериального препарата) – 6 (1,6%) пациентам (**рис. 2**).

При анализе длительности назначенных схем эрадикационной терапии 1-й линии отмечено преобладание 14-дневных режимов, которые рекомендованы 87,3% пациентам, 7- и 10-дневные схемы назначены в 7,6 и 5,1% случаев соответственно.

Наиболее часто использованные эрадикационные схемы 1-й линии и их продолжительность представлены в **таблице**.

Таким образом, в преобладающем большинстве случаев назначений как стандартной тройной терапии (94,6%), так и тройной терапии, усиленной препаратом висмута (95%), выполнялись рекомендации по соблюдению 14-дневного курса эрадикационной терапии.

В ряде случаев эрадикационная терапия 1-й линии дополнялась назначением пробиотиков (37,9%) и пребиотиков (14,5%).

В качестве ИПП в схемах эрадикационной терапии 1-й линии наиболее часто назначался пантопразол (61,4%),

Контактная информация:

Абдуллахов Сайяр Рустамович – к.м.н., доц., зав. каф. фундаментальных основ клинической медицины, н.с., «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, доц. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». Тел.: +7(843)236-79-72; e-mail: sayarabdul@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9542-3580

реже – эзомепразол (17,5%), омепразол (11,4%) и рабепразол (9,5%); назначение пантопразола в качестве базисного препарата превалировало в схемах стандартной тройной терапии (84,8%).

В соответствии с положениями V Маастрихтского консенсуса и рекомендациями РГА [3, 4] контроль эффективности эрадикационной терапии у всех пациентов проводили не ранее, чем через 4 нед после завершения лечения. Контрольный тест для оценки эффективности эрадикационной терапии в указанные сроки проведен у 202 (46,2%) пациентов. В качестве методов оценки эффективности эрадикации практически с одинаковой частотой использованы как неинвазивные, так и инвазивные методы определения *H. pylori*: С13-УДТ – в 31,7%, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в стуле/моноклональный тест на АГ *H. pylori* в кале – в 28,7%, БУТ – в 22,3%, гистологическое/цитологическое исследование – в 26,2% случаев. В 2% случаев для контроля эффективности эрадикации использован серологический метод вы-

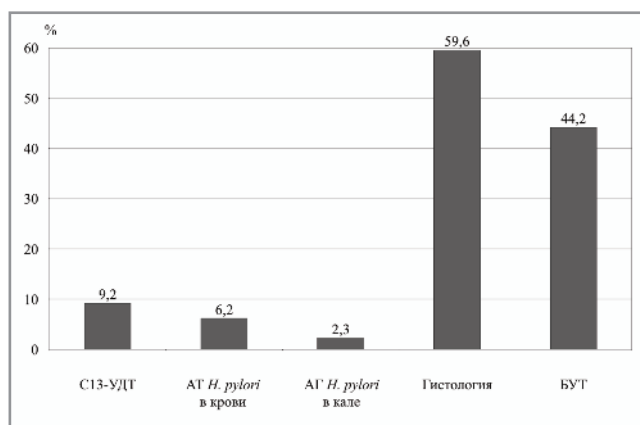


Рис. 1. Частота использования различных методов определения *H. pylori* для первичной диагностики (число пациентов – 437, количество выполненных тестов – 532).

Примечание. Здесь и далее на рис. 3: АГ *H. pylori* в крови – серологический метод (определение АТ IgG к *H. pylori* в крови); АГ *H. pylori* в кале – определение АГ *H. pylori* в кале методом иммуноферментного анализа/ПЦР; гистология – гистологический/цитологический метод.

явления IgG к *H. pylori*, не рекомендуемый для этой цели (рис. 3).

В анализ эффективности разных схем эрадикационной терапии 1-й линии (modified intention-to-treat – mITT; per protocol – PP) включили данные 173 пациентов. Эффективность наиболее часто назначаемых схем составила: 87,0% (mITT) и 88,7% (PP) в случае стандартной тройной терапии, включавшей ИПП, кларитромицин, амоксициллин; 87,9% (mITT, PP) – стандартной тройной терапии, усиленной препаратом висмута (ИПП, ВТД, кларитромицин, амоксициллин). Необходимо отметить низкую эффективность эрадикации при применении 10-дневной схемы стандартной тройной терапии (ИПП, кларитромицин, амоксициллин), которая составила 77,8%.

В анализ схем терапии 2-й линии включены данные 20 пациентов. В качестве 2-й линии назначены как рекомендованные схемы квадротерапии, в частности ИПП, ВТД, метронидазол, тетрациклин – в 5% случаев, так и, к сожалению, схемы тройной терапии, в состав которых входили антибактериальные препараты, не рекомендованные в качестве компонентов терапии 2-й линии. В частности, схема,

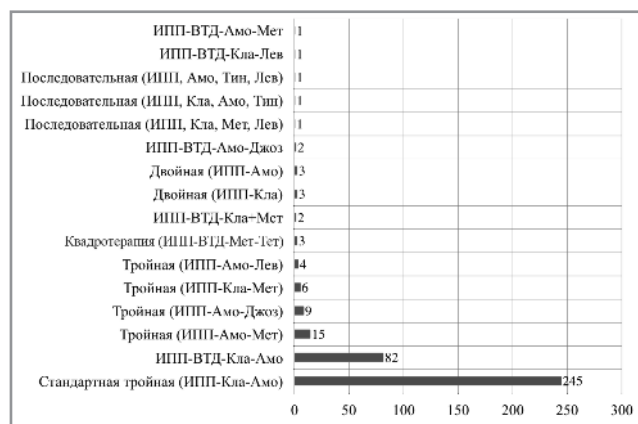


Рис. 2. Схемы эрадикационной терапии, назначенные в качестве терапии 1-й линии (n=379).

Примечание. Амо – амоксициллин, Кла – кларитромицин, Лев – левофлоксацин, Мет – метронидазол, Тет – тетрациклин, Тин – тинидазол, Джоз – джозамицин.

Частота назначения и длительность схем эрадикационной терапии 1-й линии (n=379)

Терапия	Число пациентов, получивших схему эрадикационной терапии 1-й линии (n=379)		Продолжительность терапии 1-й линии, дней (%)		
	абс.	%	7 дней (%)	10 дней (%)	14 дней (%)
Стандартная тройная (ИПП, кларитромицин, амоксициллин)	245	64,6	0,4	5,0	94,6
Стандартная тройная, усиленная препаратом висмута (ИПП, ВТД, кларитромицин, амоксициллин)	82	21,6	0	5,0	95,0
Тройная (ИПП, амоксициллин, метронидазол)	15	4,0	100	–	–
Тройная (ИПП, амоксициллин, джозамицин)	9	2,4	–	55,6	44,4
Тройная (ИПП, кларитромицин, метронидазол)	6	1,6	66,7	–	33,3
Тройная (ИПП, амоксициллин, левофлоксацин)	4	1,0	–	100	–
Квадротерапия (ИПП, ВТД, метронидазол, тетрациклин)	3	0,8	50,0	–	50,0
Другие схемы	15	4,0	–	–	–

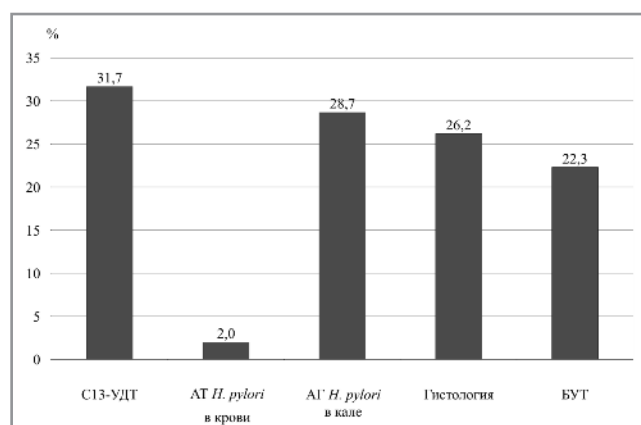


Рис. 3. Методы определения *H. pylori*, использованные для оценки эффективности эрадикационной терапии (%).

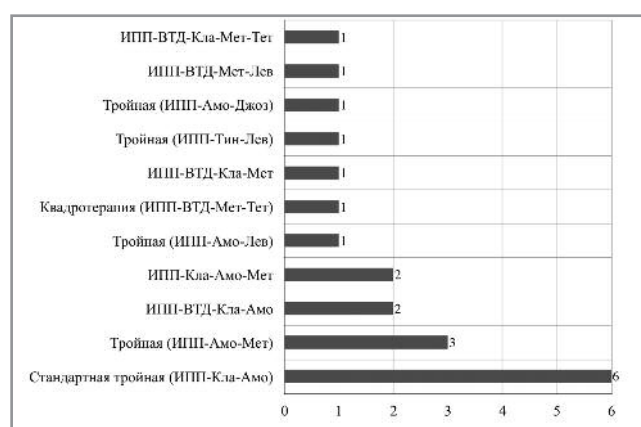


Рис. 4. Схемы эрадикационной терапии, назначенные в качестве терапии 2-й линии (n=20).

содержащая ИПП, амоксициллин и кларитромицин, рекомендована 6 (30%) пациентам; ИПП, амоксициллин и метронидазол – 3 (15%) пациентам; стандартная тройная схема, усиленная препаратом висмута (ИПП, ВТД, амоксициллин, кларитромицин), – в 10% случаев; другие варианты квадротерапии, в том числе квадротерапия без препаратов висмута, – в 10%; у 6 (30%) пациентов схема терапии 2-й линии включала другие комбинации антибактериальных препаратов в сочетании с ИПП (рис. 4).

Продолжительность терапии 2-й линии (в анализ включены данные 17 пациентов) составляла преимущественно 14 дней (58,8% назначений), меньшее число пациентов получали терапию в течение 10 дней (23,6%) и 7 дней (17,6%).

Обсуждение

В данной статье проведен анализ особенностей диагностики инфекции *H. pylori* и назначения эрадикационной терапии на основе данных 437 пациентов, внесенных в регистр Нр-EuReg в Казани с 2013 по 2019 г.

По результатам оценки частоты использования разных методов первичной диагностики *H. pylori* оказалось, что предпочтение по-прежнему отдается инвазивным методам – БУТ и гистологическому/цитологическому методу, которые назначены в 44,2 и 60% случаев соответственно. Надо сказать, что преобладание инвазивных методов выявления

H. pylori наблюдается в целом в России, о чем говорят данные анализа российской части Европейского регистра *H. pylori* [18]. Во многом это связано с высокой частотой применения эзофагогастродуоденоскопии и возможностью получения биопсии. Следует отметить, что на диагностическую точность гистологического метода могут оказать влияние количество биоптатов и место их забора. При малой обсемененности *H. pylori*, а также при утрате бактерий в процессе подготовки препаратов вероятны ложноотрицательные результаты. Подобные проблемы описаны и в отношении БУТ, положительный результат которого свидетельствует о наличии *H. pylori* и дает возможность назначать лечение, однако отрицательный не позволяет исключить *H. pylori*, поэтому БУТ не рекомендован для оценки эффективности эрадикации [19]. По этой причине рекомендуется использование двух методов, что в Казани выполнено в 21,7% случаев.

Неинвазивные методы диагностики инфекции *H. pylori* (определение АТ IgG к *H. pylori* в крови, С13-УДТ и тест на определение АГ *H. pylori* в стуле) применены лишь у 6,2, 9,2 и 2,3% пациентов соответственно. Эти значения несколько ниже результатов, полученных при анализе данных пациентов, наблюдавшихся в те же годы в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова, где частота использования неинвазивных методов определения *H. pylori* в качестве первичной диагностики составила 41% в 2014 г. и 25,2% – в 2019 г. в случае серологического метода, 13% – в 2013 г. и 31% – в 2019 г. для С13-УДТ и снизилась с 10,0% в 2013 г. до 4% к 2019 г. в случае теста на определение АГ *H. pylori* в стуле [20]. Международные рекомендации по предпочтению неинвазивных тестов основываются на данных об их более высокой чувствительности и специфичности.

Контроль эффективности эрадикации проведен через 30 и более дней после завершения терапии у 46,2% больных. Отсутствие контроля эрадикации *H. pylori* является чрезвычайно частой ошибкой в реальной клинической практике, которая не обеспечивает оценку эффективности лечения инфекционного заболевания у конкретного больного и затрудняет анализ данных о локальной эффективности схем терапии.

Примечательно, что среди методов диагностики, используемых для оценки эффективности эрадикационной терапии, выше доля неинвазивных методик, таких как С13-УДТ, который выполнен в 31,7%, и ПЦР/моноклональный тест на АГ *H. pylori* в кале – в 28,7% случаев. Эти цифры сопоставимы с общероссийскими показателями частоты применения неинвазивных тестов для контроля эрадикации *H. pylori*, а в случае С13-УДТ даже несколько превышают их: так, по результатам анализа общероссийской части регистра показана тенденция к увеличению доли неинвазивных методов контроля эрадикации в период с 2013 по 2018 г.: С13-УДТ до 18,3% и ПЦР/моноклонального теста выявления АГ *H. pylori* в кале до 29,3% [21]. Однако следует отметить, что международные рекомендации указывают на необходимость определения АГ *H. pylori* в кале именно методом иммуноферментного анализа, тогда как в российских рекомендациях нет такого строгого ограничения и допускается выявление АГ *H. pylori* в кале любым лабораторным способом [3, 4].

Несмотря на рекомендации международных экспертов не применять БУТ в качестве метода оценки эффективности эрадикационной терапии в связи с его недостаточно высокими чувствительностью и специфичностью, этот метод использовали в 22,3%, а цитологический/гистологический –

в 26,2% случаев. В тот же период времени в Москве назначения БУТ и цитологического/гистологического исследований для оценки эффективности эрадикации встречались только в 1,2 и 0,8% случаях соответственно [19].

К сожалению, серологический метод выявления IgG к *H. pylori* для контроля эффективности эрадикации использован в 2% случаев, что является принципиально неправильным в связи с длительностью сохранения высокого титра АТ в крови даже в случае успешной эрадикации бактерии. Анализ общероссийской части регистра показал, что частота назначения серологического теста с целью контроля эффективности эрадикационной терапии уменьшилась в клинических центрах России с 8,2% в 2013 г. до 6,1% к 2018 г. [21, 22].

Анализ частоты назначения схем эрадикационной терапии 1-й линии показал, что наиболее часто рекомендуемыми в качестве терапии 1-й линии оказались схемы стандартной тройной (ИПП, амоксициллин, кларитромицин; 64,6%) и стандартной, усиленной препаратами висмута (ИПП, ВТД, амоксициллин, кларитромицин; 21,6%) терапии. В обоих случаях доминировали схемы продолжительностью 14 дней (94,6 и 95,0% соответственно), что соответствует принятым в России клиническим рекомендациям. Назначение 14-дневных схем приводит к повышению эффективности эрадикационной терапии; применение более коротких 10-дневных курсов эрадикации обосновано только в тех регионах, где локальными клиническими исследованиями доказана их высокая эффективность [3, 4].

Результаты проведенного исследования подтвердили неэффективность в Казани 10-дневной стандартной тройной терапии (77,8% мITT), что сопоставимо с данными по эффективности 10-дневной стандартной тройной терапии, полученными в Москве (79% мITT; 81% РР) [20] и при анализе общероссийской части регистра (59% ИТТ; 79% РР) [21]. Увеличение продолжительности стандартной тройной терапии до 14 дней приводило к повышению эффективности эрадикации *H. pylori* до 87,0%. Данный уровень эрадикации при использовании стандартной тройной терапии (ИПП, амоксициллин, кларитромицин) объясняется, по-видимому, низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину в регионе, который, по данным ряда исследований, не превышает 15% [7, 23, 24].

Добавление к стандартной тройной терапии препарата висмута приводит к повышению эффективности лечения [25], в том числе в случае штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину [26, 27]. В данный анализ вошли результаты оценки эффективности стандартной тройной терапии, усиленной висмутом, 33 пациентов, у 29 из которых терапия оказалась успешной (87,9%). Малое число больных может отражаться на достоверности данного показателя. Более определенно высказаться о преимуществах добавления ВТД к препаратам тройной терапии в Казани с позиций эффективности и безопасности мы сможем при увеличении количества наблюдений. О наличии преимуществ свидетельствуют результаты опубликованного в 2020 г. исследования, в котором эффективность эрадикационной терапии, включавшей ИПП, ВТД, амоксициллин, кларитромицин, в данном регионе составила 91,9% [28]. Сходные результаты, показывающие высокий уровень эрадикации *H. pylori*, превышающий 90%, при применении стандартной тройной терапии, усиленной препаратом висмута, показаны в ряде опубликованных ранее работ [29–31], а также при анализе данных общероссийской [18] и международной части регистра Hp-EuReg [32].

В качестве одного из способов повышения эффективности эрадикации *H. pylori* наряду с увеличением продолжи-

тельности терапии и добавлением ВТД, рекомендовано использование эзомепразола или рабепразола в схемах эрадикационной терапии [3, 4]. Следует отметить, что в Казани преобладает назначение пантопразола (61,4%) в составе схем эрадикационной терапии 1-й линии, в том числе в 84,8% случаев в стандартной тройной терапии. Включение в эрадикационные схемы пантопразола, возможно, является одной из причин, не позволяющих достичь 90% порога эрадикации при назначении стандартной тройной терапии, несмотря на низкий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в регионе. Использование оптимальных с позиций повышения эффективности эрадикации эзомепразола и рабепразола, в том числе с учетом распределения полиморфизмов гена *CYP2C19* в регионе [33], вероятно, позволило бы добиться более высокого уровня эрадикации *H. pylori*.

Несмотря на имеющиеся российские рекомендации, опирающиеся на распространенность резистентных к метронидазолу штаммов *H. pylori* [34], встречались схемы, в состав которых входил метронидазол: 4% пациентам рекомендована тройная схема эрадикации, включающая амоксициллин и метронидазол, 1,6% – кларитромицин и метронидазол. Схемы, содержащие метронидазол, назначали преимущественно на 7 дней, что говорит о недостаточной информированности врачей, назначавших данные схемы, как в отношении недопустимости включения метронидазола в состав трехкомпонентных схем 1-й линии, так и в отношении длительности эрадикационной терапии. Использование тройной терапии, включающей ИПП, амоксициллин и левофлоксацин (1,05%), не рекомендуется в качестве терапии 1-й линии в связи с высоким риском формирования резистентности к левофлоксацину как *H. pylori*, так и других представителей микробиоты. Неприемлемым является и использование «двойных» схем, содержащих ИПП и один антибактериальный препарат, которые назначали 1,6% пациентов.

Существующие рекомендации допускают возможность назначения стандартной квадротерапии (ИПП, ВТД, метронидазол, тетрациклин) в качестве терапии 1-й линии (в частности, при наличии аллергической реакции к аминопенициллинам/макролидам или недавнем предшествующем приеме макролидов) [3, 4, 35]. Анализ данных свидетельствует о крайне низкой частоте назначения стандартной (0,8%) или любых других режимов квадротерапии (1,6%) в Казани.

В последних согласительных документах допускается возможность добавления пробиотика для повышения эффективности эрадикационной терапии [3, 4]. Включение пробиотика, как предполагается, уменьшает вероятность нежелательных явлений на фоне приема антибактериальных препаратов, что, свою очередь, способствует повышению приверженности пациента лечению и проведению полного курса эрадикационной терапии. Вместе с тем в качестве возможных средств, повышающих эффективность эрадикационной терапии, рекомендуется прием лишь определенных пробиотиков [36]. Помимо этого, последние рекомендации РГА допускают использование цитопротектора – ребамипида при применении тройной терапии для повышения уровня эрадикации микроорганизма [37, 38]. Эффективность такого подхода подтверждена недавним метаанализом [39].

При выборе схемы эрадикации 2-й линии классическая квадротерапия, включавшая ИПП, ВТД, метронидазол и тетрациклин, рекомендована лишь 5% пациентов; в большинстве случаев назначены схемы, не рекомендованные существующими согласительными документами, в том числе и схемы тройной терапии, в состав которых входили ИПП, амоксициллин и кларитромицин.

Заключение

Анализ данных многоцентрового международного наблюдательного исследования Hp-EuReg позволяет оценить реальную клиническую практику диагностики инфекции *H. pylori* и локальную эффективность схем эрадикационной терапии. Проведенный анализ данных позволил выявить наиболее часто используемые методы как первичной диагностики *H. pylori*, так и контроля эффективности эрадикационной терапии, применяемые в клинических центрах Казани. Отмечена более высокая, по сравнению с общероссийской, частота применения С13-УДТ, обладающего высокими чувствительностью и специфичностью, для контроля эрадикации. Наряду с этим остается высокой доля инвазивных и менее чувствительных БУТ и цитологического/гистологического методов определения *H. pylori*. Особо следует подчеркнуть низкую частоту проведения контрольных тестов, что ограничивает возможности анализа данных об эффективности терапии.

Несмотря на низкую резистентность *H. pylori* к кларитромицину в регионе, эффективность наиболее часто назначаемой в г. Казани 14-дневной стандартной тройной терапии 1-й линии (87,0% mITT) не достигает рекомендованного уровня в 90%. Это можно объяснить недостаточным снижением кислотной продукции при использовании не оптимальных ИПП.

Анализ результатов исследований, проведенных как в Казани, так и в других городах России, свидетельствует о вероятности достижения более высокого уровня эрадикации при использовании стандартной тройной терапии с использованием эзомепразола или рабепразола, а также при добавлении в схему эрадикации ВТД. Дальнейший набор пациентов в регистр и повышение частоты проведения контрольных тестов позволят уточнить локальные рекомендации по повышению эффективности терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
2. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76. doi: 10.1111/apt.14561
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V. *Florence Consensus Report*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;1:55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;1:55-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
5. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2(138):3-21 [Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganieva DI, et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and associated with *Helicobacter pylori* diseases (V Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;2(138):3-21 (In Russ.)].
6. Graham DY, Lee YC, Wu MS, Graham DY. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence based medicine rather than medicine based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):177-86. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028
7. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Абузарова Э.Р. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:24-9 [Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Abuzarova ER, et al. Resistance to Helicobacter pylori to clarithromycin in Kazan. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2012;8:24-9 (In Russ.)].
8. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*: настоящее и будущее. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;11:84-93 [Safina DD, Abdulkhakov SR, Abdulkhakov RA. Eradication Therapy of *Helicobacter pylori*: present and future. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;11:84-93 (In Russ.)].
9. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
10. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:15-7 [Osipenko MF, Bikbulatova EA, Shakalite YuD, et al. Resistance to *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Novosibirsk. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:15-7 (In Russ.)].
11. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач*. 2015;4:10 [Simanenkova VI, Zakharova NV, Zhebrun AB, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial preparations by the results of bacteriologic testing. *Attending Physician*. 2015;4:10 (In Russ.)].
12. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011;21(2):37-42 [Dehnic NN, Kostyakova EA, Punin AA, et al. *H. pylori* antibiotic resistance: results of a microbiological regional study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(2):37-42 (In Russ.)].
13. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP. As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National Coordinators Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2019;24(5). doi: 10.1111/hel.12630
14. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. *Florence Consensus Report*. 2012;61(5):646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;6:40-54 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;6:40-54 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50-61 [Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50-61 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

18. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):35-42 [Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG, et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Therapeutic Archive*. 2018;90(2):35-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890235-42
19. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2018;91(12):133-9 [Bordin DS, Voynovan IN, Kolbasnikov SV, Embutnieks YuV. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2018;91(12):133-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000020
20. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):12-8 [Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YuV, et al. European registry *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Therapeutic Archive*. 2020;92(2):12-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567
21. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16-24 [Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG, et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):16-24 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156
22. Бордин Д.С., Янова О.Б., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты Российских центров. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):33-8 [Bordin DS, Yanova OB, Abdulkhakov RA, et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg protocol): The first results of Russian centers. *Therapeutic Archive*. 2016;88(2):33-8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688233-38
23. Халикова А.Р., Файзуллина Р.А., Ахметов И.И. и др. *Helicobacter pylori*-ассоциированная инфекция у детей города Казани и факторы, оказывающие влияние на эффективность ее эрадикации. *Гены и Клетки*. 2014;9(3-2):272-5 [Khalikova AR, Fayzullina RA, Akhmetov II, et al. *Helicobacter pylori*-associated infection in children in Kazan and factors affecting the effectiveness of its eradication. *Genes and Cells*. 2014;9(3-2):272-5 (In Russ.)].
24. Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О. и др. Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в Республике Татарстан в 2008–2013 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;2:146-51 [Pozdeev OK, Morozova LG, Pozdeeva AO, et al. Monitoring of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in the Republic of Tatarstan in 2008–2013. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;2:146-51 (In Russ.)].
25. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2). doi: 10.1111/hel.12565
26. Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010;15:233-8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x
27. Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:538-9. doi: 10.1038/nrgastro.2010.131
28. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Маркелова М.И. и др. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* и микробиота кишечника у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Вестн. современной клинической медицины*. 2020;13(1):46-53 [Saфина DD, Abdulkhakov SR, Markelova MI, et al. Eradication therapy of *Helicobacter pylori* and intestinal microbiota in patients with diseases of the upper gastrointestinal tract. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2020;13(1):46-53 (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(1).46-53
29. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дигидрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:12-6 [Mayev IV, Samsonov AA, Korovina TI, et al. Bismuth tripotassium dicitrate increases the effectiveness of first-line anti-*Helicobacter* therapy. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2012;8:12-6 (In Russ.)].
30. Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS et al. Influence of bismuth on gastritis healing and effectiveness of helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*. 2010;15:343. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00771.x
31. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А. и др. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2018;3:8-12 [Bordin DS, Mareyeva DV, Tokmulina RA, et al. How to Increase the Eradication Therapy Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology*. 2018;3:8-12 (In Russ.)].
32. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:89-98. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048
33. Халикова А.Р., Архипова А.А., Ахметов И.И. и др. Изучение полиморфизма гена цитохрома P-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. *Практическая медицина*. 2012;3(58):53-5 [Khalikova AR, Arkhipova AA, Akhmetov II, et al. The study of cytochrome P-450 CYP2C19 gene polymorphisms in population of Tatars living in the Republic of Tatarstan. *Practical medicine*. 2012;3(58):53-5 (In Russ.)].
34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4-21 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4-21 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
35. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563
36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76-89 [Ivashkin VT, Mayev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76-89 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89
37. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российского гастроэнтерологического общества, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
38. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
39. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9). doi: 10.3390/jcm8091498

Поступила 18.05.2020

Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа

Л.И. Буторова¹, М.Д. Ардатская², М.А. Осадчук¹, А.Э. Дробышева³, Е.А. Загребина⁴, Н.Г. Кадникова⁵, М.А. Калашникова⁶, Е.И. Лукьянова⁷, Л.Н. Павлова⁸, Р.Г. Плавник⁹, Е.В. Саяутин¹, Т.Б. Топчий², С.Н. Трунова¹⁰, Е.М. Туяева¹, Н.Ю. Шустова⁴

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» (ЗНЦ РЖД «Медицина»), Москва, Россия;

⁴ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», Москва, Россия;

⁵ФГБУЗ «Центральная клиническая больница восстановительного лечения» ФМБА России, дер. Голубое, Московская область, Россия;

⁶ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская поликлиника №201» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸ООО «Медицинский центр "Аксис"», Зеленоград, Россия;

⁹ООО «ИЗОКАРБ», Москва, Россия;

¹⁰АО «Клиника К+31», Ярославль, Россия

Резюме

В клинической классификации желчнокаменной болезни билиарный сладж (БС) выделяется как предкаменная стадия. Препаратом с доказательной базой эффективного и безопасного воздействия на БС является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Для клинической практики остается важным вопросом терапевтическая эквивалентность разных препаратов УДХК.

Цель. Проведение сравнительного анализа эффективности применения препаратов УДХК – Урсофальк с другими препаратами УДХК – для лечения БС в фиксированной дозе 10 мг/кг массы тела.

Материал и методы. Группу наблюдения составили 225 пациентов с разными типами БС. В рандомизированных группах сравнение эффективности препаратов УДХК в растворении БС определялось по данным ультразвукового исследования желчного пузыря (ЖП). Для изучения влияния сравниваемых препаратов на сократительную функцию ЖП проводилась динамическая ультразвуковая холецистография по стандартизированной методике. При анализе влияния урсотерапии на клинические проявления БС оценивалась динамика синдрома билиарной боли и диспепсических расстройств.

Результаты. При сравнительном анализе эффективности препаратов УДХК на лизис БС с высокой степенью достоверности установлено преимущество Урсофалька: через 3 мес – у 80%, а через 6 мес терапии – у 95,65% пациентов выявлен регресс БС. В группе пациентов, принимавших другие УДХК, соответствующие показатели – 46,36 и 67,27%. Наибольшая эффективность урсотерапии продемонстрирована при варианте БС по типу взвеси гиперэхогенных частиц, наименьшая – при варианте по типу замазкообразной желчи в виде подвижных или фиксированных сгустков. При последнем варианте БС прослежена связь успешности лизиса с продолжением срока приема УДХК до 6 мес и предпочтительным выбором Урсофалька. Нормализация сократительной функции ЖП отмечена у пациентов, принимавших Урсофальк.

Заключение. С позиции терапевтической эффективности препаратом выбора для лечения БС, независимо от его типа, является Урсофальк, доказавший лучшую динамику литолиза БС, восстановления сократительной функции ЖП, купирования клинической симптоматики.

Ключевые слова: билиарный сладж, Урсофальк.

Для цитирования: Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 60–65. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000700

Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge

L.I. Butorova¹, M.D. Ardatskaya², M.A. Osadchuk¹, A.E. Drobysheva³, E.A. Zagrebina⁴, N.G. Kadnikova⁵, M.A. Kalashnikova⁶, E.I. Lukyanova⁷, L.N. Pavlova⁸, R.G. Plavnik⁹, E.V. Sayutina¹, T.B. Topchiy², S.N. Trunova¹⁰, E.M. Tuayeva¹, N.U. Shustova¹⁰

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia;

³Private Healthcare Institution "Central clinical hospital "RZD-Medicine" (NCC RZD "Medicine"), Moscow, Russia;

⁴Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia;

⁵Central Clinical Hospital for Rehabilitation Treatment, Goluboe village, Moscow region, Russia;

⁶Joint Hospital and Polyclinic, Moscow, Russia;

⁷City Polyclinic №201, Moscow, Russia;

⁸Axis Medical Center, Zelenograd, Russia;

⁹ISOCARB, Moscow, Russia;

¹⁰Clinic K+31, Yaroslavl, Russia

In the clinical classification of cholelithiasis, biliary sludge (BS) is distinguished as the pre-stone stage. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a drug with an evidence base for effective and safe effects on BS. The therapeutic equivalence of various UDCA drugs remains an important issue for clinical practice.

Aim. To conduct a comparative analysis of the effectiveness of the use of UDCA: Ursosalk with other UDCA drugs for the treatment of BS in a fixed dose of 10 mg/kg of body weight.

Material and methods. The observation group consisted of 225 patients with various types of BS. In randomized groups, the comparison of the effectiveness of UDCA drugs in the dissolution of BS was determined by the data of ultrasound of the gallbladder. Dynamic ultrasound cholecystography using a standardized technique was performed to study the effect of the compared drugs on the contractile function of

the liver. When analyzing the impact of ursotherapy on the clinical manifestations of BS, the dynamics of biliary pain syndrome and dyspeptic disorders were evaluated.

Results. A comparative analysis of the effectiveness of UDCA drugs for BS lysis with a high degree of confidence established the advantage of Ursolfalk: after 3 months in 80%, and after 6 months of therapy in 95.65% of patients, a regression of BS was detected. In the group of patients who took other UDCA, the corresponding indicators were 46.36% and 67.27%. The greatest effectiveness of ursotherapy was demonstrated in the BS variant by the type of suspension of hyperechogenic particles, the lowest in the variant by the type of putty-like bile in the form of mobile or fixed clots. In the last variant of BS, the relationship between the success of lysis with the extension of the UDCA intake period to 6 months and the preferred choice of Ursolfalk was traced. Normalization of the contractile function of the gallbladder was noted in patients who took Ursolfalk.

Conclusion. From the standpoint of therapeutic effectiveness, the drug of choice for the treatment of BS, regardless of its type, is Ursolfalk, which has proven the best dynamics of BS lysis, recovery of the contractile function of the gastrointestinal tract, and relief of clinical symptoms.

Keywords: biliary sludge, Ursolfalk.

For citation: Butorova L.I., Ardatskaya M.D., Osadchuk M.A., et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (8): 60–65. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000700

БС – билиарный сладж
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖП – желчный пузырь
КО – коэффициент опорожнения
РФ – Российская Федерация

УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ХС – холестерин

Билиарный сладж (БС) входит в континуум желчнокаменной болезни (ЖКБ) и рассматривается как ступень, предшествующая формированию холестериновых камней.

Наличие БС является фактором риска не только прогрессирования процессов холелитиаза, но и развития острых и хронических воспалительных процессов в желчном пузыре (ЖП) и желчевыводящих путях, папиллита и стенозирования отверстия большого дуоденального сосочка, билиарного панкреатита; потенцирует формирование дисфункции сфинктера Одди после операции холецистэктомии. Анализ большинства наблюдений за пациентами с БС доказывает развитие осложнений примерно у 1/3 больных [1].

Однако до сих пор нет единого алгоритма по выявлению пациентов с БС, тактике их лечения и последующего наблюдения. В настоящее время единственным препаратом с всеслойной доказательной базой патогенетически обоснованного, клинически эффективного и безопасного воздействия на различные звенья билиарного литогенеза является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [2]. В Российской Федерации (РФ) наиболее распространенным европейским брендовым препаратом УДХК является немецкий препарат Урсофальк (Dr Falk Pharma GmbH).

Литолитические свойства терапевтических доз УДХК в отношении БС обусловлены, во-первых, снижением степени насыщения желчи холестерином – ХС (примерно на 40–60%) посредством уменьшения его абсорбции в кишечнике и понижения синтеза ХС в печени за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы. Во-вторых, УДХК, благодаря высокой гидрофильности, увеличивает дисперсию ХС из сладжа с формированием жидкокристаллических структур, модулирует архитектуру и состав богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи, что приводит к снижению ее вязкости и улучшению оттока. Ключевую роль в реализации литолитического действия УДХК на БС играют быстрое достижение и поддержание концентрации УДХК в пузырной желчи [3, 4].

Дополнительный вклад в лечение билиарной патологии вносит восстановление сократимости ЖП в результате цитопротективного и противовоспалительного эффектов урсотерапии на мышечные клетки стенки ЖП. В экспериментальных работах показана способность УДХК к подавлению процессов перекисного окисления липидов и воспаления

(преимущественно за счет снижения уровня простагландина E_2 и каталазной активности, «инактивирования» повреждающего действия хенодесоксихолевой кислоты в мышечных клетках ЖП и повышения их чувствительности к холецистокинину) [5, 6].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке РФ представлено достаточное количество препаратов УДХК. Но сложности восприятия информации о технологических специфических тонкостях получения действующего вещества на разных производствах, множество нюансов особенностей фармакокинетики, фармацевтической и биологической тождественности активной субстанции и, главное, отсутствие четких данных о сравнительной реальной терапевтической эквивалентности препаратов УДХК при лечении БС порождают неуверенность как у врачей, так и у пациентов в правильности выбора того или иного лекарственного средства.

Цель исследования – проведение сравнительной оценки терапевтической эффективности применения препаратов УДХК для лечения БС в фиксированной дозе 10 мг/кг массы тела в течение 6 мес. Для реализации поставленной цели изучено влияние референтного препарата УДХК – Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК на лечение пациентов с БС в реальной клинической практике.

Основные задачи:

1. Сравнить действие препаратов УДХК: Урсофальк и другие УДХК – на регресс разных вариантов БС по данным ультразвукового исследования (УЗИ).
2. Сопоставить динамику клинической симптоматики БС (билиарной боли и симптомов билиарной диспепсии) при проведении лечения препаратом Урсофальк или другими УДХК.
3. Проанализировать воздействие препаратов УДХК на моторно-эвакуаторную функцию ЖП у пациентов с БС.

Материал и методы

Открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое проспективное исследование проводилось на базе поликлиник г. Москвы.

Группу наблюдения составили 225 пациентов, проходивших амбулаторное лечение УДХК, в возрасте от 20 до

65 лет с БС, верифицированным по данным УЗИ. В исследуемой группе больных определялись разные варианты БС: у 133 (59,11%) – в виде взвеси гиперэхогенных частиц, у 32 (14,22%) – неоднородная желчь с формированием уровня, у 60 (26,67%) – замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков.

Больные рандомизированы на 2 группы: 1-я ($n=115$) – принимали Урсофальк 10 мг/кг всю дозу однократно на ночь, 2-я ($n=110$) – в тех же дозировке и режиме другие препараты УДХК. Пациенты двух групп сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим данным, УЗИ-характеристикам БС, клиническим проявлениям заболевания (табл. 1).

В исследование не включались больные с тяжелой сопутствующей патологией, острым или хроническим холециститом и панкреатитом, пептической язвой желудка и/или двенадцатиперстной кишки, функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, беременные и кормящие грудью, а также при невозможности выполнения рекомендаций по диете или медикаментозной терапии. Критериями исключения из исследования являлись низкая приверженность лечению, зафиксированное нарушение лечебного режима, развитие осложнений БС, употребление алкоголя.

Всем больным проводили клиническое обследование, биохимическое исследование сыворотки крови, включающее определение аланин-, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билиру-

бина, общего белка, амилазы; общеклинический анализ крови, мочи и исследование кала, электрокардиографию, эзофагогастродуоденоскопию с осмотром парафатеральной зоны двенадцатиперстной кишки.

Эффективность препаратов УДХК в растворении БС определялась по данным УЗИ ЖП до лечения и на фоне терапии. В связи со сложностью количественного учета объема БС анализировалось число пациентов с полным разрешением складжа по результатам УЗИ через 3 и 6 мес терапии.

При сравнительном анализе влияния урсотерапии на клинические проявления БС у исследуемых пациентов оценивалась динамика синдрома билиарной боли и диспепсических расстройств (горечь в ротовой полости, тошнота, отрыжка). Степень выраженности синдромов билиарной боли и диспепсии учитывалась отдельно в баллах до начала терапии и через 3 и 6 мес лечения: 0 баллов – симптомов нет; 1 балл – симптом слабовыраженный с редкими эпизодами клинических проявлений, не нарушающих физической и умственной активности больного, не требующий приема лекарственных средств; 2 балла – симптом умеренно выраженный, существенно не нарушающий дневную активность больного, но заставляющий принимать лекарственные средства в порядке самопомощи; 3 балла – симптом выраженный, делающий невозможным выполнение обычной деятельности и требующий обращения к врачу.

Для изучения влияния УДХК на сократительную функцию ЖП исследуемым пациентам проводилась динамическая ультразвуковая холецистография по стандартизированной методике. Воздействие УДХК на холерез определялось путем сравнения показателей коэффициента опорожнения (КО) и фракции выброса (ФВ) ЖП до лечения и на фоне урсотерапии.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы SPSS Statistics 17.0 для Windows. В случае нормального распределения количественные переменные описывались как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение от среднего арифметического значения (m) – $M \pm m$. Для оценки полученных результатов использовались методы статистического анализа (t -критерий Стьюдента), различия считались статически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

При изучении влияния препаратов УДХК на БС в исследуемых группах пациентов ни одного случая прогрессирования или возникновения осложнений заболевания, отрицательной динамики сонографической картины желчи в виде усиления эхогенности желчи, трансформации БС в конкременты БС не зафиксировано.

При сравнительном анализе эффективности препаратов УДХК на лизис БС с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) установлено преимущество Урсофалька: через 3 мес у 80%, а через 6 мес терапии – у 95,65% пациентов при УЗИ выявлен полный регресс БС. В группе пациентов, принимавших другие препараты УДХК, соответствующие показатели – 46,36 и 67,27%.

Наибольшая эффективность урсотерапии продемонстрирована в 1-й группе (Урсофальк) с вариантом БС по

Сведения об авторах:

Ардатская Мария Дмитриевна – д.м.н., проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Осадчук Михаил Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0485-6802

Дробышева Анна Эдуардовна – врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, НКЦ РЖД «Медицина». ORCID: 0000-0002-1131-9127

Загребина Екатерина Александровна – к.м.н., гастроэнтеролог, ФБУЗ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-9896-0012

Кадникова Наталья Григорьевна – зав. отд.-нием, врач-гастроэнтеролог ФГБУЗ ЦКБВЛ. ORCID: 0000-0002-8228-0522

Калашникова Марина Алексеевна – гастроэнтеролог, ФГБУ ОБП. ORCID: 0000-0003-2606-198X

Лукьянова Елена Ивановна – врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, внештатный специалист-гастроэнтеролог Зеленоградского округа г. Москвы, ГБУЗ ГП №201. ORCID: 0000-0002-4989-9964

Павлова Людмила Николаевна – врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, ООО МЦ «Аксис». ORCID: 0000-0001-8675-429X

Плавник Роман Генрихович – к.м.н., зам. ген. дир. по науке и внедрению ООО «ИЗОКАРБ». ORCID: 0000-0001-5448-8812

Саятина Елена Витальевна – к.м.н., ассистент каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9611-5096

Топчий Татьяна Борисовна – к.м.н., доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Трунова Светлана Николаевна – врач-гастроэнтеролог АО «Клиника К+31». ORCID: 0000-0001-9523-9820

Туаева Елена Михайловна – к.м.н., ассистент каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6542-2277

Шустова Наталья Юрьевна – гастроэнтеролог, ФБУЗ ЛРЦ. ORCID: 0000-0001-9190-3982

Контактная информация:

Буторова Людмила Ивановна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(926)185-36-80; e-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=225)

	1-я группа, Урсофальк (n=115)	2-я группа, другие препараты УДХК (n=110)
Средний возраст, лет	45,32	45,28
Женщины (n, %)	64 (55,7)	61 (55,5)
Средний индекс массы тела	29,1	29,2
Клинические проявления (n, %)		
• бессимптомное	25 (21,7)	24 (21,8)
• боль билиарного типа	35 (30,4)	34 (30,9)
• билиарная диспепсия	37 (32,2)	33 (30,0)
• билиарная боль + диспепсия	18 (15,7)	19 (17,3)
Характеристика билиарного сладжа (n, %)		
• взвесь гиперэхогенных частиц	68 (59,13)	65 (59,09)
• неоднородная желчь с формированием уровня	16 (13,91)	16 (14,55)
• замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков	31 (26,96)	29 (26,36)

Таблица 2. Число пациентов с сохраненным БС через 3 и 6 мес терапии по результатам УЗИ

УЗИ-характеристики БС	1-я группа, Урсофальк (n=115)			2-я группа, другие препараты УДХК (n=110)		
	исходно	через 3 мес	через 6 мес	исходно	через 3 мес	через 6 мес
Взвесь гиперэхогенных частиц	68**	4**	0**	65**	22**	6
Неоднородная желчь	16**	3**	2**	16*	11*	8
Замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков	31**	16**	3**	29	26	22
Итого, n (%)	115 (100)	23 (20)	5 (4,35)	110 (100)	59 (53,64)	36 (32,73)

*p<0,05; **p<0,01.

Таблица 3. Анализ динамики клинических проявлений БС на фоне урсотерапии

Симптомы (средний балл)	1-я группа (Урсофальк)			2-я группа (другие препараты УДХК)		
	исходно	через 3 мес	через 6 мес	исходно	через 3 мес	через 6 мес
Боль билиарного типа	2,45*	1,07*	0**	2,42*	2,08	1,52*
Диспепсические симптомы	1,84*	0,85*	0,5**	1,90*	0,92	0,58*

*p<0,05; **p<0,01.

типу взвеси гиперэхогенных частиц. При УЗИ через 3 мес у 94,12% и через 6 мес – у 100% пациентов выявлено растворение БС. Во 2-й группе (другие препараты УДХК) эффективная литолитическая терапия при таком же типе БС через 3 мес отмечена у 66,15%, через 6 мес – у 89,39%.

В 1-й группе пациентов (Урсофальк) с БС по типу замазкообразной желчи в виде подвижных или фиксированных сгустков при оценке динамики лизиса установлена достоверная связь ($p<0,01$) успешности терапии с ее продолжительностью: через 3 мес – у 48,39% и через 6 мес – у 90,32%. При этом во 2-й группе (другие препараты УДХК) установлена достоверная более низкая эффективность литолиза замазкообразной желчи: через 3 мес – у 10,34%, через 6 мес – 24,14% (табл. 2).

При первоначальном обследовании пациентов бессимптомное течение БС отмечалось у 49 (21,78%) больных. При анализе динамики выраженности симптомов в баллах установлено достоверно более выраженное уменьшение синдрома билиарной боли и диспепсии у пациентов 1-й группы (Урсофальк) уже в первые месяцы лечения. У пациентов 2-й группы (другие препараты УДХК) средний балл выраженности боли достоверно уменьшился к 6-му месяцу терапии.

Через 3 мес выраженность боли уменьшилась на 56,3%, симптомы диспепсии – на 53,8% в 1-й группе, во 2-й – соответственно на 14,1 и 51,6% (табл. 3).

Нежелательные явления при применении УДХК встречались редко и не приводили в данном наблюдении к отмене терапии.

При УЗИ билиарной системы выявлено, что ЖП у всех пациентов, включенных в исследование, располагался в обычном месте, у 68% больных имел грушевидную форму и у 32% – овальную форму. В 35% случаев выявлялись перегибы и в 5% – внутривисцеральные перетяжки в области шейки ЖП. У большинства исследуемых в обеих группах по данным УЗИ диагностировалась гипомоторная дискинезия ЖП. В обеих группах до лечения средний показатель КО<50%, по завершении приема УДХК КО ЖП в 1-й группе (Урсофальк) повысился на 39,5%, во 2-й – на 11,6% (табл. 4).

Обсуждение

Результаты проведенного сравнительного рандомизированного исследования доказывают, что эффективность референтного препарата УДХК Урсофальк в растворении БС,

Таблица 4. Показатели сократительной функции ЖП ($M \pm m$) у больных БС до лечения и после лечения УДХК

Исследуемый параметр	1-я группа (Урсофальк)		2-я группа (другие препараты УДХК)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
КО, %	43±6,5*	60±6,5*	43±6,9	48±2,6
ФВ, мл	16±5,7*	29±7,1*	17±3,2	20±1,5

Примечание. КО оценивается после желчегонного завтрака.

* $p < 0,05$.

независимо от его сонографического типа, статистически достоверно выше. По данным УЗИ у 95,65% пациентов 1-й группы достигнут полный регресс БС в течение 6 мес терапии, что на 28,38% больше соответствующего показателя во 2-й группе. При этом обращает на себя внимание, что у 80% пациентов, получавших Урсофальк, разрешение БС зафиксировано уже через 3 мес лечения.

Число пациентов с неполной элиминацией БС по завершении 6 мес лечения достоверно выше во 2-й группе (другие препараты УДХК) – 36 (32,73%) человек по сравнению с 1-й группой (Урсофальк) – 5 (4,35%) человек.

Наибольшая эффективность перорального литолиза установлена у больных с БС по типу «взвесь гиперэхогенных частиц»: через 3 мес – у 94,12% в группе лечившихся Урсофальком и у 66,15% принимавших другие препараты УДХК. Сопоставимый с Урсофальком литолитический эффект других препаратов УДХК (90,77%) в отношении этого же типа БС достигнут при продлении срока лечения до 6 мес.

У пациентов с БС по типу «замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков» выявлена достоверная зависимость между действенностью литолитического влияния УДХК и длительностью ее приема. В целом положительная динамика при данном типе БС прослеживается через 6 мес терапии, однако различная при анализе по группам: в 1-й группе у 90,32% выявлен регресс БС, во 2-й – только у 24,14% больных.

Подобный диапазон вариабельности литолитического эффекта (в рандомизированных группах больных) для одного и того же действующего вещества, но от разных производителей заставляет делать предположение о возможном неодинаковом качестве лекарственных препаратов, наиболее вероятно влияющих на особенности их фармакокинетики. При одинаковой дозе активного вещества различия в высвобождении, всасывании, скорости включения УДХК в энтерогепатическую циркуляцию и способности поддерживать высокие концентрации в просвете ЖП могут оказывать принципиальное влияние на лизис БС и стабилизацию нормальных реологических свойств желчи.

Исходно у большинства пациентов с БС выявлялось снижение сократительной функции ЖП, по группам среднее значение КО ЖП < 50%. При сравнении показателей динамической сонографии по завершении лечения установлена достоверная разница влияния препаратов УДХК на сократительную функцию ЖП. На фоне приема референтного препарата УДХК Урсофальк отмечены улучшение холереаза и повышение сократительной функции ЖП: достоверное увеличение средних значений ФВ с $16 \pm 5,7$ до $29 \pm 7,1$ мл и КО с $43 \pm 6,5$ до $60 \pm 6,5$ % у пациентов 1-й группы. В то же время в группе пациентов, принимавших другие препараты УДХК, среднее значение КО ЖП по завершении лечения сохранилось на уровне меньше 50%.

В настоящее время установлено, что в патогенезе гипомоторной дисфункции ЖП при БС не последнюю роль играют такие компоненты желчи, как ХС (уменьшает текучесть мембран в гладкомышечных клетках стенки ЖП),

гидрофобные желчные кислоты (оказывают повреждающее действие на миоциты) [7, 8]. Экспериментальными исследованиями доказано, что УДХК можно рассматривать как прокинетическое средство, усиливающее постпрандиальное сокращение ЖП в результате снижения содержания ХС в цитоплазматической мембране миоцитов ЖП [5]. В улучшении сократительной способности гладкой мускулатуры ЖП также имеет значение предотвращение повреждения гладкомышечных клеток более гидрофобными и токсичными желчными кислотами [9]. Таким образом, логично предположить, что влияние урсотерапии на сократительную функцию ЖП коррелирует со стабильно высокой концентрацией действующего вещества в желчи. Вероятным объяснением различной эффективности стандартных суточных доз препаратов УДХК на сократительную функцию ЖП, выявленной в данном исследовании, является невозможность достижения достаточных концентраций третичной желчной кислоты в желчи при назначении нереперентного препарата.

При сравнительном анализе влияния препаратов УДХК на клинические симптомы БС выявлено достоверное преимущество влияния препарата Урсофальк на динамику уменьшения выраженности синдрома билиарной боли и диспепсических симптомов. Применение Урсофалька у пациентов с БС позволяет быстрее снизить литогенность желчи, устранить билиарную дисфункцию и компенсировать относительную билиарную недостаточность, т.е. воздействует на все потенциальные патогенетические механизмы, участвующие в формировании клинической симптоматики.

Заключение

По результатам исследования препаратом выбора для лечения разных типов БС является Урсофальк – референтный препарат УДХК в РФ и Евросоюзе, показавший лучшую динамику литолиза БС, восстановления сократительной функции ЖП, купирования клинической симптоматики.

1. В группе пациентов, получавших Урсофальк, отмечены достоверно большая частота и более быстрая динамика литолиза БС вне зависимости от его типа по сравнению с группой пациентов, проводивших лечение другими препаратами УДХК.
2. Рекомендуемая длительность курса терапии при лечении БС по типу «взвесь гиперэхогенных частиц» при назначении стандартных доз (10 мг на 1 кг массы тела) – 3 мес при назначении Урсофалька и 6 мес – при назначении других препаратов УДХК.
3. Препаратом выбора при лечении БС по типу «замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков» является Урсофальк. Рекомендуемая длительность курса терапии при лечении БС по типу «замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков» при назначении стандартных доз – 6 мес.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64-80 [Ivashkin VT, Mayev IV, Baranskaya YK, et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64-80 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
- Абгаджав Э.З., Тельных Ю.В. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;128(4):67-71 [Abgadzava EZ, Telnykh YV. Pathogenetic therapy and of the gallbladder sludge outcomes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;128(4):67-71 (In Russ.)].
- Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2012;3:10-2 [Minushkin ON, Elizavetina GA, Ivanova OI, Shaposhnikova OF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with biliary sludge. Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology*. 2012;3:10-2 (In Russ.)].
- Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта». *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;2:80-7 [Kazyulin AN, Goncharenko AYU, Kalyagin IE. Application of ursodeoxycholic acid for prevention and treatment of cholelithiasis in the practice of the «first contact physicians. *RMJ Medical review*. 2017;2:80-7 (In Russ.)].
- Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(2):7-20. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i2.7
- Guarino MPL, Cong P, Cicala M et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*. 2007;56(6):815-20. doi: 10.1136/gut.2006.109934
- Ильченко А.А. Обоснование применения урсодексихолевой кислоты при функциональных нарушениях билиарного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;9:108-12 [Ilchenko AA. Rationale for the use of ursodeoxycholic acid in functional disorders of the biliary tract. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;9:108-12 (In Russ.)].
- Свистунов А.А., Буторова Л.И., Осадчук М.А. Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):59-69 [Svistunov AA, Butorova LI, Osadchuk MA et al. The biliary pain syndrome in the context of the Rome IV diagnostic criteria: the rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice. *Evidence-based gastroenterology*. 2018;7(2):59-69 (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro20187259
- Behar J, Lee KY, Tompson WR, Biancani P. Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones. *Gastroenterology*. 1989;97(6):1479-84. doi: 10.1016/0016-5085(89)90392-2
- Xiao ZL, Biancani P, Carey MC, Behar J. Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscledysfunction in acute cholecystitis. *Hepatology*. 2003;37(6):1442-50. doi: 10.1053/jhep.2003.50243
- Portincasa P, Di Ciaula A, van Berge-Henegouwen GP. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(2):151-62. doi: 10.1007/s11894-004-0043-0

Поступила 26.03.2020

Анализ особенностей питания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: результаты пилотного исследования

В.С. Кропачев, С.В. Морозов, М.А. Ланцева, А.Н. Сасунова, В.И. Пилипенко, В.А. Исаков

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить паттерн (структуру) питания больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в сравнении с контрольной группой без ГЭРБ.

Материалы и методы. Материалом исследования служили данные обследования пациентов, направленных в ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии» на проведение суточной пищеводной pH-импедансометрии для исключения ГЭРБ с января по апрель 2020 г. и давших информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, оценку симптомов при помощи вопросника GERD-Q, эзофагогастроскопию, суточную пищеводную pH-импедансометрию и оценку фактического питания. Диагноз ГЭРБ устанавливали в том случае, если пациенты испытывали жалобы на изжогу и отрыжку кислым не реже одного раза в неделю, количество баллов по вопроснику GERD-Q ≥ 8 , и по данным суточной пищеводной pH-импедансометрии время экспозиции кислоты $>6\%$, а количество гастроэзофагеальных рефлюксов >80 . Оценка структуры питания проводилась по частоте и количеству потребления основных групп продуктов в сравнении с принципом «пирамиды здорового питания». Дополнительный анализ проведен в отношении состава подгрупп продуктов.

Результаты. Включены в исследование 165 пациентов. Конечному анализу доступны данные 150 из них (34 больных ГЭРБ и 116 больных контрольной группы). При анализе структуры рациона у пациентов обеих групп выявлены недостаточное потребление молочных продуктов и избыточное потребление мяса. При сравнении групп между собой выявлено, что больные ГЭРБ потребляли больше фруктов ($0,91 \pm 0,68$ относительно величины «пирамиды здорового питания» в группе ГЭРБ против $0,53 \pm 0,57$ в контрольной группе; $p=0,001$) и жиров ($0,69 \pm 0,55$ против $0,50 \pm 0,55$ соответственно, $p=0,001$). В то же время структура рациона больных ГЭРБ характеризовалась меньшим относительным количеством овощей ($0,86 \pm 0,46$ относительно показателей «пирамиды здорового питания» против $0,94 \pm 0,63$ в контрольной группе; $p=0,004$) и кондитерских изделий ($0,38 \pm 0,39$ против $1,93 \pm 0,98$, $p=0,0001$) по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Структура рациона больных ГЭРБ существенно отличается от таковой без признаков заболевания. Полученные данные могут быть использованы для научно обоснованной модификации рационов у пациентов с ГЭРБ.

Ключевые слова: паттерны питания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, структура рациона.

Для цитирования: Кропачев В.С., Морозов С.В., Ланцева М.А. и др. Анализ особенностей питания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: результаты пилотного исследования. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (8): 66–72. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000760

Food patterns in Russian patients with gastroesophageal reflux disease: the results of pilot comparative study

V.S. Kropachev, S.V. Morozov, M.A. Lantseva, A.N. Sasunova, V.I. Pilipenko, V.A. Isakov

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Aim. To evaluate nutritional patterns in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) compared to the control group without GERD.

Materials and methods. The data of complex examination of patients referred to perform esophageal pH-impedance recording and who gave written informed consent to participate in the study served as a source data. All the participants underwent complex examination, including clinical data (presence of heartburn and acid regurgitation), symptom evaluation (GERD-Q questionnaire), esophagogastrosocopy, esophageal pH-impedance recordings and food frequency questionnaire. Diagnosis of GERD was based on GERD-Q score ≥ 8 , acid exposure time $>6\%$, number of gastroesophageal refluxes $>80/\text{day}$ by 24-hrs esophageal pH-impedance recordings. Nutritional patterns were assessed with the use of “healthy eating pyramid” principles.

Results. Overall 165 patients were enrolled and the data of 150 of them (34 with confirmed GERD and 116 of the control group) were available for the final analysis. The patients of the both groups consumed lower compared to the recommended amounts of dairy and higher amounts of meat. Those with GERD consumed larger amounts of fruits (0.91 ± 0.68 compared to the values of “healthy eating pyramid” vs 0.52 ± 0.57 in the control group, $p=0.001$), and fats (0.69 ± 0.55 vs 0.49 ± 0.55 , $p=0.001$). Compared to the controls, patients with GERD consumed lower amounts of vegetables (0.86 ± 0.46 of the “healthy eating pyramid” vs 0.94 ± 0.63 in the control group, $p=0.004$) and sugars & confectionaries (0.38 ± 0.39 vs 1.93 ± 0.98 , $p=0.0001$).

Conclusion. Nutritional patterns of patients with gastroesophageal reflux disease significantly differ compared to the control group. The obtained data may be used for diet modification in patients with arterial hypertension.

Key words: nutritional pattern, gastroesophageal reflux disease, healthy eating pyramid.

For citation: Kropachev V.S., Morozov S.V., Lantseva M.A., et al. Food patterns in Russian patients with gastroesophageal reflux disease: the results of pilot comparative study. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (8): 66–72. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000760

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы
ПВ – пищевые волокна

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это заболевание, характеризующееся наличием комплекса клинических симптомов и/или морфологических изменений, которые возникают в результате обратного заброса содержимого желудка в пищевод [1]. Персистирование симптомов ГЭРБ приводит к выраженному нарушению качества жизни больных, сопряжено с развитием ряда осложнений [2]. Отмечается рост заболеваемости в мире, в особенности среди населения развитых стран [3]. В определенной степени эту тенденцию связывают с распространенностью ожирения [4]. При этом к 2022 г. ожидаемая стоимость лечения заболевания составит 10,059 трлн дол. США, прогнозируется дальнейшее ежегодное увеличение ее на 5,6%, что подчеркивает высокую социальную значимость заболевания [5].

Возникновение симптомов заболевания после приема пищи, неоднократно отмечавшееся влияние на течение заболевания пищевых факторов, а также взаимосвязь ГЭРБ с наличием избытка массы тела и ожирения позволяют относить заболевание к алиментарно-зависимым и обуславливают необходимость использования диетологической коррекции в составе комплексной терапии [6, 7]. Необходимость диетотерапии может быть обусловлена и тем фактом, что длительная кислотосупрессия при использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП) может быть сопряжена с риском осложнений [8], а также тем, что в ряде случаев такая терапия может оказаться недостаточно эффективной, как в случае с рефрактерной ГЭРБ [9, 10].

Стандартный подход к разработке диетотерапии при разных заболеваниях основан на анализе различий по частоте и количеству потребления основных нутриентов больными в сравнении с контрольной группой. В то же время современные данные свидетельствуют о том, что такой подход не соответствует современным представлениям нутрициологии. Во-первых, пища состоит из сложных соединений, а не отдельных макронутриентов. Взаимодействие их в процессе питания может приводить к различиям и изменению их физиологических и патофизиологических эффектов, важных для развития симптомов болезни. Примером может послужить употребление цитрусовых соков – при схожем химическом составе существует разница в способности вызывать изжогу у тех вариантов напитка, которые содержат мякоть фруктов, что может быть обусловлено буферными свойствами мякоти цитрусовых и нейтрализации части кислоты в соке [11, 12].

Во-вторых, различия в потреблении минорных веществ (которые могут существенным образом влиять на течение заболевания) при помощи стандартных методов оценки питания, таких как частотный анализ потребления, удается выявить далеко не всегда [13]. В связи с этим использование

альтернативных методов оценки потребления пищевых веществ, в частности оценка паттерна (или структуры) питания, приобретает все большую актуальность. В ходе этого метода оценивается структура потребления разных пищевых продуктов по количеству, частоте и удельному весу каждой из групп пищевых продуктов в структуре рациона [14, 15]. До настоящего времени оценка паттерна питания у больных ГЭРБ в России не проводилась, и в целом исследований с таким подходом в отношении других заболеваний в нашей стране крайне мало.

Цель исследования – изучить паттерны питания пациентов с ГЭРБ в сравнении с контрольной группой без ГЭРБ.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные обследования пациентов, направленных в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» для проведения суточной пищевой рН-импедансометрии для исключения ГЭРБ с января по апрель 2020 г. и давших информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» до начала набора пациентов в исследование (выписка из протокола №2 комитета от 24.01.2020. Исследование зарегистрировано в базе данных клинических исследований clinicaltrials.gov, NCT0425569).

Критерии включения: возраст участников от 18 до 75 лет; добровольное информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие приема лекарственных препаратов, влияющих на секрецию желудка или способных повреждать слизистую оболочку пищевода и провоцировать симптомы заболевания (нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы кальциевых каналов, нитраты и др.), возможность ответить на вопросы, касающиеся питания в домашних условиях.

Критерии исключения: наличие в анамнезе оперативных вмешательств на органах грудной или брюшной полости (за исключением аппендэктомии и холецистэктомии давностью более 6 мес), имевшееся ранее или выявленное в результате обследования варикозное расширение вен желудка и пищевода, невозможность полноценного проведения хотя бы одного из исследований, предусмотренных протоколом. В случаях получения неадекватных результатов исследований (время записи суточной пищевой рН-импедансометрии менее 15 ч, получение данных оценки фактического питания с явно недостоверными данными, например энергетическая ценность рациона менее 700 или более 4500 ккал/сут) данные пациентов исключались из конечного анализа.

Верификация диагноза ГЭРБ:

- 1) согласно клиническим данным (изжога и отрыжка кислым не реже одного раза в неделю, длительность заболевания не менее 6 мес, эффективное лечение ИПП в анамнезе);
- 2) количество баллов по симптомному вопроснику GERD-Q $\geq$ 8 [16];
- 3) оценка наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и взаимосвязи симптомов проводилась при помощи *суточной пищевой рН-импедансометрии* с использованием рН-импеданс-зондов с

Сведения об авторах:

Кропачев Василий Сергеевич – врач отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». ORCID: 0000-0002-7076-1839

Ланцева Майя Александровна – аспирант отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 000-0002-6654-8234

Сасунова Армида Нисановна – аспирант отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0001-8896-5285

Пилипенко Владимир Иванович – к.м.н., н.с. ORCID: 0000-0001-5632-1880

Исаков Василий Андреевич – д.м.н., проф., зав. отд-нием гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0002-4417-8076

Контактная информация:

Морозов Сергей Владимирович – к.м.н., в.н.с. Тел.: +7(910)468-18-01; e-mail: morosoffsv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6816-3058



Дизайн исследования и схема набора пациентов в исследование.

внутренним референсным электродом (2 канала рН, 6 каналов импеданс; производство Unisensor AG, США), рН-импеданс-рекордера Omega (MMS, Энсхеде, Нидерланды) с использованием прикладной программы производителя (Solar gastro) по стандартной методике [17]. Диагностика патологического рефлюкса осуществлялась в соответствии с Лионским консенсусом [18]. В соответствии с ним диагноз ГЭРБ считался установленным при времени экспозиции кислоты в нижней трети пищевода более 6,0% времени суток, вспомогательным критерием являлось количество ГЭР более 80. В тех случаях, когда время экспозиции кислоты составляло более 4%, но менее 6% времени суток, дополнительным критерием диагноза являлось наличие временной взаимосвязи симптома и рефлюкса (индекс чувствительности симптомов более 80%, индекс симптомов более 50%) [18].

Эндоскопическая оценка изменений слизистой оболочки пищевода служила для оценки формы ГЭРБ и исключения сопутствующих заболеваний. Исследование проводилось при помощи панэндоскопа Olympus Exera II CV-180 (Olympus, Осака, Япония). Исследование выполнялось по стандартной методике. Описание стадий эрозивного эзофагита проводилось в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией 1999 г. [19]. Эндоскопическая оценка использовалась для уточнения формы заболевания, но не расценивалась как основа для подтверждения диагноза.

Те пациенты, у которых диагноз ГЭРБ не подтвержден, составили контрольную группу.

Анализ структуры питания. Анализ рациона питания на основе частоты и количественного потребления продуктов и блюд осуществлялся при помощи программного обеспечения «Нутрилоджик» (ООО «Нутрилоджик», Россия, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2018614588 от 10.04.2018).

Пищевые паттерны пациентов определялись по стандартной методике [14]: рацион пациента представлялся в виде блюд с указанием веса порций, далее каждое блюдо преобразовывалось в набор продуктов с указанием веса ингредиентов согласно нормам закладки по картотеке блюд. Для уменьшения влияния индивидуальной вариативности показателей адекватность потребления продуктов рациона оценивалась в соответствии с рекомендуемыми величинами

«пирамиды здорового питания» [15] как частное от деления фактических величин на рекомендуемые. Для детализации паттерна каждый из параметров разделен на подгруппы (например, для зерновых – подгруппы «пшеница», «рожь», «овес», «гречка», «пшено», «кукуруза») согласно справочнику химического состава российских пищевых продуктов под ред. И.М. Скурихина и т.д. [20], при этом вес в подгруппах также представлен в виде относительной величины от должного потребления этой группы продуктов. Сравнение средних величин числа позиций в каждой из изучаемых групп продуктов у больных ГЭРБ и без признаков заболевания проведено при помощи пакета программ SPSS 13.0 для Windows (SPSS Inc., США). С его помощью проводилась оценка показателей выборки методами дескриптивной статистики. Для сравнения результатов между группами использованы метод Манна–Уитни и критерий хи-квадрат по Пирсону. Результаты математической обработки приведены в виде средних значений (Mean) и стандартного отклонения (SD). Различия считались достоверными при значениях уровня статистической значимости различий $p \leq 0,05$ [21].

Дизайн исследования и схема набора пациентов в исследование представлены на рисунке.

Результаты

Исследование проводилось с января по апрель 2020 г. Конечному анализу доступны данные 34 больных ГЭРБ и 116 обследуемых контрольной группы. Данные демографических характеристик, индекса массы тела (ИМТ) и основные характеристики домашних рационов пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ потребления групп пищевых продуктов. При сопоставлении структуры рациона у пациентов обеих групп с рекомендуемым уровнем потребления в соответствии с «пирамидой здорового питания» оказалось, что как для больных ГЭРБ, так и для пациентов контрольной группы характерны недостаточное потребление молочных продуктов, а также избыточное потребление мяса (табл. 2).

В то же время при сравнении групп между собой выявлено, что в структуре рациона больных ГЭРБ потребление ряда групп продуктов относительно «пирамиды здорового питания» выше (см. табл. 2). В частности, больные ГЭРБ

Таблица 1. Данные анализа демографических показателей пациентов, вошедших в основную и контрольную группу, и результатов анализа потребления макронутриентов

Параметры	Группа пациентов с ГЭРБ (n=34)	Контрольная группа (n=116)	p
Женщины, %	70,6%	65,5%	0,58
Возраст (M±m), лет	52,9±12,4	44,3±16,0	<0,001
ИМТ, кг/м ²	28,1±8,3	26,2±7,8	0,4
Калорийность, ккал/сут	2814,8±1068,7	1963,1±581,7	0,002
Белки, г/сут	112,2±50,8	85,9±30,8	0,226
Жиры, г/сут	120,9±45,4	77,7±30,1	<0,001
Углеводы, г/сут	334,9±156,3	228,9±86,4	0,019

Таблица 2. Сопоставление уровней потребления по основным группам продуктов

	Группа пациентов с ГЭРБ (n=34)	Контрольная группа (n=116)	p
Зерно*	0,81±0,66	1,14±0,47	0,105
Овощи*	0,86±0,46	0,94±0,64	0,004
Фрукты*	0,91±0,68	0,53±0,57	0,001
Молочные продукты*	0,60±0,32	0,60±0,40	0,33
Мясо*	1,64±1,23	1,62±0,91	0,017
Жиры*	0,69±0,55	0,50±0,56	0,001
Кондитерские изделия*	0,38±0,39	1,93±0,98	0,0001

*Данные представлены относительно норм потребления для определенной калорийности рациона согласно концепции «пирамиды здорового питания».

Таблица 3. Сопоставление уровней потребления различных овощей в исследуемых подгруппах

	Группа пациентов с ГЭРБ (n=34)	Контрольная группа (n=116)	p
Листовые*	0,03±0,04	0,04±0,07	0,001
Капуста*	0,07±0,09	0,11±0,23	0,0001
Луковые*	0,04±0,05	0,04±0,07	0,052
Картофель*	0,09±0,09	0,24±0,29	0,011
Корнеплоды*	0,20±0,24	0,14±0,20	0,001
Другие*	0,33±0,25	0,35±0,43	0,001
Грибы*	0,005±0,01	0,007±0,03	0,001
Бобы*	0,06±0,10	0,01±0,05	0,001

*Данные представлены относительно норм потребления овощей для данной калорийности рациона согласно концепции «пирамиды здорового питания».

потребляли больше фруктов (0,91±0,68 относительно величины «пирамиды здорового питания» против 0,53±0,57 в группе контроля соответственно, $p=0,001$) и жиров (0,69±0,55 против 0,50±0,55 соответственно, $p=0,001$).

В то же время структура рациона больных ГЭРБ характеризовалась меньшим относительным количеством овощей (0,86±0,46 относительно показателей «пирамиды здорового питания» против 0,94±0,63 в группе контроля, $p=0,004$) и кондитерских изделий (0,38±0,39 против 1,93±0,98, $p=0,0001$) по сравнению с контрольной группой.

Различий в структуре потребления зерновых, мясных и молочных продуктов не зарегистрировано.

Для более детального анализа в каждой группе выделены подгруппы. При анализе структуры потребления внутри подгрупп также выявлены существенные отличия между пациентами основной и контрольной групп (табл. 3). Так, в группе «овощей» у пациентов с ГЭРБ выявлены более высокие потребление корнеплодов (0,20±0,24 против 0,14±0,20, $p=0,001$), бобов (0,06±0,11 против 0,01±0,04, $p=0,001$) и орехов (0,0174±0,02 против 0,0167±0,05, $p=0,001$) и более редкое потребление картофеля (0,09±0,09 против

0,24±0,29, $p=0,011$), группы «других овощей», включавшей огурцы, помидоры, баклажаны, кабачки, сладкий перец, тыкву (0,33±0,25 против 0,34±0,43, $p=0,001$), и грибов (0,005±0,01 против 0,007±0,03, $p=0,001$). Различия в подгруппе луковых (лук зеленый, порей, чеснок) не достигли уровня достоверной значимости (0,04±0,07 против 0,04±0,07, $p=0,052$).

Потребление фруктов (табл. 4) между изучаемыми группами различалось за счет достоверно большего потребления больными ГЭРБ косточковых – абрикосы, вишня, черешня, персики (0,11±0,16 в сравнении с 0,06±0,16, $p=0,001$), семечковых – груши, яблоки (0,45±0,48 против 0,24±0,34, $p=0,001$), citrusовых (0,11±0,15 против 0,05±0,16, $p=0,001$), тропических фруктов (0,08±0,13 против 0,07±0,15, $p=0,001$), лесных ягод – ежевика, голубика, черника (0,03±0,07 против 0,01±0,04, $p=0,001$), бахчевых (0,08±0,19 против 0,02±0,26, $p=0,001$), фруктовых консервов (0,04±0,06 против 0,002±0,01 соответственно, $p=0,001$).

В составе потребления жировой продукции также выявлены различия по уровню потребления между изучаемыми группами (табл. 5). Достоверные различия касались

Таблица 4. Сопоставление уровней потребления различных фруктов в исследуемых подгруппах

	Группа пациентов с ГЭРБ (n=34)	Контрольная группа (n=116)	p
Косточковые*	0,11±0,16	0,06±0,16	0,001
Семечковые*	0,45±0,48	0,24±0,34	0,001
Субтропические*	0,01±0,01	0,04±0,11	0,002
Цитрусовые*	0,11±0,15	0,05±0,17	0,001
Тропические*	0,08±0,13	0,07±0,15	0,001
Садовые ягоды*	0,02±0,03	0,04±0,11	0,001
Лесные ягоды*	0,03±0,07	0,01±0,04	0,001
Бахчевые*	0,08±0,19	0,03±0,26	0,001
Фруктовые консервы*	0,04±0,06	0,002±0,01	0,001

*Данные представлены относительно норм потребления фруктов для данной калорийности рациона согласно концепции «пирамиды здорового питания».

Таблица 5. Сопоставление уровней потребления жировой продукции в исследуемых подгруппах

	Группа пациентов с ГЭРБ (n=34)	Контрольная группа (n=116)	p
Сливочное масло*	0,17±0,22	0,97±0,53	0,001
Животные жиры*	0,02±0,03	0,02±0,16	0,1
Растительные масла*	0,50±0,45	0,43±0,51	0,004
Маргарин*	0,00±0,00	0,01±0,16	0,191
Майонез*	0,07±0,16	0,05±0,25	0,001

*Данные представлены относительно норм потребления жировой продукции для данной калорийности рациона согласно концепции «пирамиды здорового питания».

большого потребления пациентами с ГЭРБ растительного масла (0,50±0,45 против 0,43±0,51, $p<0,004$) и майонеза (0,07±0,16 против 0,05±0,25, $p=0,001$) в сравнении с представителями контрольной группы. Однако отмечено достоверно меньшее потребление сливочного масла (0,17±0,22 против 0,97±0,53, $p<0,001$), а различия по потреблению маргарина оказались незначительными.

Обсуждение

Результаты, представленные в настоящей публикации, являются частью работы, направленной на выявление взаимосвязи структуры питания с проявлениями ГЭРБ. Несмотря на то, что существует множество указаний о взаимосвязи факторов питания и частоты выявления симптомов ГЭРБ, данные о структуре питания при этом заболевании изучены недостаточно, и имеются лишь отдельные публикации, посвященные этому вопросу [22]. Полученные в ходе пилотного исследования данные могут служить основой для научной и практической работы – как для формирования рекомендаций по диетотерапии больных ГЭРБ, так и для разработки новых функциональных пищевых продуктов [14].

Важнейшим отличием нашей работы от многих других является тщательно отобранная контрольная группа, у включенных в нее лиц диагноз ГЭРБ исключен не только клинически, но у них в том числе исключен патологический рефлюкс, согласно самым строгим критериям с использованием суточной рН-импедансометрии. Для исследований влияния или связи особенностей питания с тем или иным заболеванием именно проблема адекватной контрольной группы является ключевой, поскольку большие группы населения питаются в целом стереотипно, и, чтобы выявить различия, необходимы масштабные исследования с включением тысяч участников (при этом неизбежно снижается специфичность полученных данных) либо исследования с ис-

ключительно хорошо подобранной контрольной группой. Именно последний подход мы и выбрали для нашего исследования.

В значительной степени полученные нами данные подтверждаются теми данными, которые ранее уже освещались в литературе. В нашем исследовании пациенты основной группы имели более высокие значения ИМТ по сравнению с контрольной группой, хотя эти отличия и не достигали достоверных отличий. Действительно, избыточная масса тела является одним из факторов, способствующих большей вероятности возникновения симптомов ГЭРБ [23, 24]. Это объясняется тем, что абдоминальное ожирение сопровождается увеличением внутрибрюшного давления, что приводит к учащению ГЭР.

Энергетическая ценность рациона в группе больных ГЭРБ выше по сравнению с контрольной группой. Ранее опубликованные работы также свидетельствовали о том, что между потреблением калорий и риском возникновения симптомов имеется прямая зависимость [25]. Кроме того, энергетическая ценность рациона коррелировала с временем экспозиции кислоты в пищеводе [26]. Также во многих исследованиях выявлена взаимосвязь между количеством жиров в рационе, вероятностью выявления изжоги и риском эрозивного эзофагита [6, 22]. В связи с этим различия, выявленные по этим показателям между основной и контрольной группой в нашем исследовании, не являются удивительными.

Методический подход, использованный в настоящей работе, позволяет понять, за счет чего происходят большее потребление жиров и увеличение энергетической ценности рациона. Это чрезвычайно важно понимать, поскольку в целом потребление жиров в популяции растет и даже потребление их в контрольной группе – существенно выше рекомендуемого. В частности, в составе жировой продукции отмечено большее потребление растительных масел и майонеза, в то

время как те продукты, которые обычно не рекомендуются для потребления при этом заболевании (сливочное масло), потреблялись в меньшем количестве, чем в группе контроля. Учитывая характер работы, мы не можем быть полностью уверены в том, что выявленные отличия не обусловлены тем, что больные ГЭРБ избегали употребления тех продуктов, которые вызывали у них симптомы. Полученные результаты требуют уточнения в специально спланированных исследованиях.

Другой важной деталью о структуре потребления пищевых продуктов больными ГЭРБ, выявленной в нашем исследовании, является то, что эта группа потребляет меньшее количество практически всех видов овощей по сравнению с контролем. Действительно, овощи могут являться основным источником пищевых волокон (ПВ), роль которых в патогенезе ГЭРБ в настоящее время широко обсуждается [27, 28]. ПВ обладают сорбционными свойствами и способны связывать ряд продуктов, например оксид азота, содержащийся в пище, или желчные кислоты, тем самым снижая вероятность расслабления нижнего пищеводного сфинктера и уменьшая повреждение пищевода. Недостаток ПВ снижает скорость транзита содержимого желудка, приводит к росту внутрижелудочного давления и увеличению риска ГЭР. Однако в отношении овощей и фруктов, богатых клетчаткой, данные противоречивы. М. Saberi-Firoozi и соавт. сообщают о протективном действии и фруктов, и овощей [29]. М. Носоп и соавт. выявили, что частое употребление фруктов снижает выраженность симптоматики ГЭРБ, в то время как потребление овощей не оказывает эффекта ($n=7124$) [30]. К тем же выводам о пользе фруктов и отсутствии эффекта от овощей пришли S. Kumaг и соавт. [31]. Напротив, существуют эпидемиологические данные о более высокой распространенности симптомов ГЭРБ у тех, кто чаще употребляет фрукты и овощи [32]. Вероятно, противоречивость данных объясняется тем, что разные ПВ оказывают различный эффект на моторику пищевода и нижнего пищеводного сфинктера. Часть из них может оказывать негативное действие за счет ферментации микрофлорой кишечника и воздействия образующихся при этом метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот) на тонус нижнего пищеводного сфинктера [33, 34]. Кроме того, присущая ряду ПВ способность обуславливать повышенное газообразование может приводить к увеличению внутрибрюшного давления и потенцированию ГЭР.

Преимуществом настоящего исследования являлось то, что диагноз ГЭРБ достоверно подтвержден/или исключен при помощи комплекса исследований – и наличия симптомов заболевания, и выявления патологического рефлюкса при

помощи таких современных инструментальных исследований, как суточная пищеводная рН-импедансометрия.

В то же время исследование имело и определенные ограничения. Помимо упоминавшейся ранее невозможности установить причинно-следственную связь между выявленными уровнями потребления и наличием заболевания в ходе исследования не учитывался ряд параметров – в частности, форма и давность анамнеза заболевания, наличие осложнений. Кроме того, на проявления заболевания могут оказывать влияние и другие факторы, такие как физическая активность, скорость потребления пищи [35], частота и объем порций [36], время последнего приема пищи [37, 38], длительность и качество сна [39], наличие стресса и тревоги [40–42], курение [43], которые в ходе работы не учитывались. На результаты также могло повлиять относительно небольшое число пациентов (особенно в основной группе), включенных в исследование. Однако в силу методологических особенностей включения большого числа пациентов с верифицированным современными методами исследования диагноза является дорогостоящим и достаточно трудоемким.

На наш взгляд, использование метода анализа паттернов питания имеет важное научное и практическое значение и позволяет по-новому оценить те факторы, которые влияют на формирование проявлений ГЭРБ, и более рационально подходить к вопросам диетотерапии при этом заболевании.

Заключение

По результатам исследования при сопоставлении структуры питания пациентов основной и контрольной групп установлены достоверные отличия паттерна питания у пациентов с ГЭРБ в отношении потребления овощей (за счет корнеплодов, бобов, орехов, грибов, картофеля и других овощей), фруктов (за счет косточковых, семечковых, цитрусовых, лесных ягод, тропических фруктов, бахчевых и фруктовых консервов), жиров (за счет животных жиров и растительного масла, майонеза и сливочного масла).

Полученные данные могут быть использованы для научно обоснованной модификации рационов у больных ГЭРБ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках гранта РНФ 19-76-30014 «Фундаментальные исследования паттернов питания человека как основа перспективных технологий производства пищевых продуктов заданного состава и свойств для реализации стратегии здорового питания и профилактики социально значимых заболеваний».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
- El-Serag H, Sweet S, Winchester C, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2013;63(6):871-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269
- Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, et al. The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger? *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(4):559-69. doi: 10.5056/jnm18140
- El-Serag H. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut*. 2008;57(3):281-4. doi: 10.1136/gut.2007.127878
- United States. *Economic Outlook*. 2019;43(2):40-1. doi: 10.1111/1468-0319.12421
- El-Serag H. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut*. 2005;54(1):11-7. doi: 10.1136/gut.2004.040337
- Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121(4):775-83. doi: 10.1053/gast.2001.27997
- Malferteiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):697-710. doi: 10.1038/nrgastro.2017.117
- Ates F, Francis D, Vaezi M. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(6):657-67. doi: 10.1586/17474124.2014.910454
- Vaezi M, Fass R, Vakil N, et al. IW-3718 Reduces Heartburn Severity in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease in a

- Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.031
11. Коновалова М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. Особенности питания больных с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вопросы питания*. 2016;85(4):35-45 [Konovalova MD, Morozov SV, Isakov VA. Nutritional status of patients with different types of gastroesophageal reflux disease. *Vopr Pitan*. 2016;85(4):35-45 (In Russ.)]. PMID: 29381022;
12. Feldman M, Barnett C. Relationships between the acidity and osmolality of popular beverages and reported postprandial heartburn. *Gastroenterology*. 1995;108(1):125-31. doi: 10.1016/0016-5085(95)90016-0
13. Tucker K. Dietary patterns, approaches, and multicultural perspective. *Applied Physiology Nutrition Metabolism*. 2010;35(2):211-8. doi: 10.1139/h10-010
14. Морозов С.В., Коновалова М.Д., Исаков В.А. Пищевые паттерны у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью как инструмент поиска компонентов для создания функциональных пищевых продуктов. *Вопросы диетологии*. 2016;6(2):5-13 [Morozov SV, Konovalova MD, Isakov VA. Food patterns in patients with gastroesophageal reflux disease as a tool for development of new functional products. *Voprosy dietologii*. 2016;6(2):5-13 (In Russ.)]. doi: 10.20953/2224-5448-2016-2-5-13
15. McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office. January 2011. *Advances Nutrition*. 2011;2(3):293-4. doi: 10.3945/an.111.000430
16. Морозов С.В. Опросник GERD-Q – новый инструмент диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни для врача общей практики. *Академический журнал Западной Сибири*. 2014;3(52):26-8 [Morozov SV. GERD-Q questionnaire – a new tool for general practitioners to diagnose gastroesophageal reflux disease. *Academic Journal of West Siberia*. 2014;3(52):26-8 (In Russ.)].
17. Морозов С.В., Гибадуллина Л.В., Епанчинцева А.С. и др. Значение регистрации высокого гастроэзофагеального рефлюкса в диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;9:15-22 [Morozov SV, Gibadullina LV, Epanchintseva AS, et al. Value of the high gastroesophageal reflux registration in the diagnosis of extraesophageal manifestations of GERD. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;9:15-22 (In Russ.)].
18. Gyawali C, Kahrilas P, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722
19. Lundell L, Dent J, Bennett J, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172-80. doi: 10.1136/gut.45.2.172
20. Химический состав российских пищевых продуктов. Справочник. Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. М.: ДеЛи принт, 2002 [Chemical composition of Russian food products. Handbook. Edited by I.M. Skurikhin, V.A. Tutelyan. Moscow: Delhi print, 2002 (In Russ.)].
21. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000 [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. The use of STATISTICA application package. Moscow: MediaSfera, 2000 (In Russ.)].
22. Morozov S, Kropachev V. Types and number of gastroesophageal reflux episodes correlate with nutritional patterns. *Neurogastroenterology Motility*. 2019;31(S4):23-4. doi: 0.1111/nmo.13671
23. Nandurkar S, Locke G, Fett S, et al. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 2004;20(5):497-505. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02156.x
24. Lee Y, Yen A, Tai J, et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2008;58(2):174-81. doi: 10.1136/gut.2008.162305
25. Nam S, Park B, Cho Y, et al. Different effects of dietary factors on reflux esophagitis and non-erosive reflux disease in 11,690 Korean subjects. *J Gastroenterol*. 2016;52(7):818-29. doi: 10.1007/s00535-016-1282-1
26. Colombo P, Mangano M, Bianchi P, Penagini R. Effect of Calories and Fat on Postprandial Gastro-oesophageal Reflux. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(1):3-5. doi: 10.1080/003655202753387266
27. Morozov S. Letter: dietary fibre benefits for the oesophagus – physical rather than metabolic action? *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:1367-68. doi: 10.1111/apt.15233
28. Morozov S, Isakov V, Konovalova M. Fiber-enriched diet helps to control symptoms and improves esophageal motility in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(21):2291-9. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2291
29. Saberi-Firooz M. Risk factors of gastroesophageal reflux disease in Shiraz, southern Iran. *World J Gastroenterol*. 2007;13(41):5486. doi: 10.3748/wjg.v13.i41.5486
30. Nocon M, Labenz J, Willich S. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2006;23(1):169-74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02727.x
31. Kumar S, Sharma S, Norboo T, et al. Population based study to assess prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in a high altitude area. *Indian J Gastroenterol*. 2010;30(3):135-43. doi: 10.1007/s12664-010-0066-4
32. Mostaghni A, Mehrabani D, Khademolhosseini F, et al. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Qashqai migrating nomads, southern Iran. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):961. doi: 10.3748/wjg.15.961
33. Pehl C, Waizenhoefer A, Wendl B, et al. Effect of Low and High Fat Meals on Lower Esophageal Sphincter Motility and Gastroesophageal Reflux in Healthy Subjects. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1192-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01064.x
34. Penagini R, Mangano M, Bianchi P. Effect of increasing the fat content but not the energy load of a meal on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter motor function. *Gut*. 1998;42(3):330-3. doi: 10.1136/gut.42.3.330
35. Wildi S, Tutuian R, Castell D. The Influence of Rapid Food Intake on Postprandial Reflux: Studies in Healthy Volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(9):1645-51. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30273.x
36. Hunt J, Stubbs D. The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J Physiol (Lond)*. 1975;245(1):209-25. doi: 10.1113/jphysiol.1975.sp010841
37. Fujiwara Y, Machida A, Watanabe Y, et al. Association Between Dinner-to-Bed Time and Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2633-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00354.x
38. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, Wong R. Nocturnal Reflux Episodes Following the Administration of a Standardized Meal. Does Timing Matter? *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2128-34. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01348.x
39. Fass R. The relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(3):202-8. doi: 10.1007/s11894-009-0032-4
40. Mizyed I, Fass S, Fass R. Review article: gastro-oesophageal reflux disease and psychological comorbidity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(4):351-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03883.x
41. Morozov S, Bredenoord AJ. Letter to the editors: Measuring LES and UES basal pressure. *Neurogastroenterology Motility*. 2019;31(3):e13502. doi: 10.1111/nmo.13502
42. Kropachev V, Morozov S, Bredenoord AJ. Upper and lower esophageal sphincter resting pressure at the start and at the end of high-resolution esophageal manometry examinations. *Neurogastroenterology Motility*. 2019;31:e13671. doi: 10.1111/nmo.13671
43. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson L. Are Lifestyle Measures Effective in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease? *Arch Intern Med*. 2006;166(9):965. doi: 10.1001/archinte.166.9.965

Поступила 18.05.2020

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени

А.В. Анисонян, Ю.Г. Сандлер, Т.Ю. Хайменова, В.А. Кейян, К.Г. Салиев, Е.С. Сбикина, Е.В. Винницкая

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

Резюме

Цель. Оценить частоту прогрессирования фиброза печени до стадий 3–4 среди больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением, выявить предикторы формирования тяжелого фиброза печени, предложить алгоритм диагностики фиброза у данной категории больных.

Материалы и методы. Комплексно обследованы 160 пациентов с НАЖБП, СД 2-го типа и ожирением и 50 больных НАЖБП без СД. Больным выполнялись лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ, иммуноглобулины G, M, исследование аутоантител, коагулограмма), ультразвуковое исследование печени. Всем пациентам проводилось определение стадии фиброза печени двумя методами: серологический тест ФиброМакс и непрямая ультразвуковая эластометрия печени; 40 пациентам выполнена пункционная биопсия печени. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования и статистических вычислений R: использовались корреляционный анализ, метод множественной логистической регрессии, однофакторный дисперсионный анализ, многофакторный анализ, сравнение показателей между группами методом Краскела–Уоллиса, сравнение числа пациентов – с помощью теста Фишера.

Результаты. СД является фактором риска прогрессирования фиброза печени у больных НАЖБП. Значимые маркеры выраженного фиброза печени у данной категории больных – повышение уровней γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), гаптоглобина и альфа-2-макроглобулина, более низкие уровни тромбоцитов и протромбина. Ожирение и изолированный стеатоз без стеатогепатита не являются маркерами тяжелого фиброза печени в настоящее время, однако ожирение можно считать фактором риска прогрессирования фиброза в будущем.

Заключение. Все больные НАЖБП в сочетании с СД нуждаются в скрининге с целью выявления продвинутого фиброза печени: целесообразно проводить определение уровней ГГТП, гаптоглобина и альфа-2-макроглобулина.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени.

Для цитирования: Анисонян А.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 73–78. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770

Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: issues of the liver fibrosis diagnostics

A.V. Anisovyan, Yu.G. Sandler, T.Yu. Khaimenova, V.A. Keyan, K.G. Saliev, E.S. Sbkina, E.V. Vinnitskaya

Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the frequency of liver fibrosis progression to stage 3–4 among patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), type 2 diabetes and obesity, to identify predictors of severe liver fibrosis, to propose an algorithm for diagnosing fibrosis in this category of patients.

Materials and methods. 160 patients with NAFLD, type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity and 50 patients with NAFLD without diabetes were comprehensively examined. Patients underwent laboratory examination (clinical blood test, biochemical analysis, immunoglobulins G, M, autoantibody assay, coagulogram), liver ultrasound. All patients underwent determination of the liver fibrosis stage by two methods: the serological test FibroMax and indirect ultrasound elastometry of the liver; 40 patients underwent a liver biopsy. Statistical data processing was performed using the programming language and statistical calculations R: we used correlation analysis, multiple logistic regression method, one-way analysis of variance, multi-factor analysis, the Kruskal-Wallis method, and comparison of the number of patients using the Fisher test.

Results. DM is a risk factor for the liver fibrosis progression in patients with NAFLD. Significant markers of severe fibrosis in this category of patients are increased levels of GGTP, haptoglobin and alpha-2-macroglobulin, lower platelet and prothrombin levels. Obesity and isolated steatosis without steatohepatitis are not markers of severe liver fibrosis at present, but obesity can be considered a risk factor for the progression of fibrosis in the future.

Conclusion. All patients with NAFLD in combination with diabetes need screening to detect advanced liver fibrosis: it is advisable to determine the levels of GGTP, haptoglobin and alpha-2-macroglobulin.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, liver steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis.

For citation: Anisovyan A.V., Sandler Yu.G., Khaimenova T.Yu., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: issues of the liver fibrosis diagnostics. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 73–78. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770

A2M – альфа-2-макроглобулин
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза
ИМТ – индекс массы тела
КПУЗ – контролируемый параметр ультразвукового затухания
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ФП – фиброз печени
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующие позиции по частоте встречаемости и находится на первом месте среди всех заболеваний печени, затрагивая почти 1/3 населения развитых стран [1].

В основе заболевания лежит избыточное накопление липидов в гепатоцитах, которое может приводить к развитию некровоспалительной реакции (неалкогольный стеатогепатит – НАСГ), фиброзу (ФП) и циррозу печени (ЦП). Заболевание печени вносят существенный вклад в общую смертность: так, согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, смертность от ЦП занимает 6-е место среди трудоспособного населения, что представляет собой огромную медико-социальную проблему [2].

Точные цифры распространенности НАЖБП в мире и Российской Федерации остаются неизвестными в первую очередь за счет длительного малосимптомного течения, а также сложности диагностики заболевания на ранней стадии, однако данные показатели высоки и составляют около 30% населения как в европейских странах и США, так и в России [3].

Согласно данным Международной диабетической ассоциации, 425 млн человек в мире имеют сахарный диабет 2-го типа (СД 2) [4]; в РФ этот показатель достигает почти 4,3 млн, что составляет около 3% населения, причем за предыдущие годы это число только возрастало, и, по-видимому, такая тенденция сохранится и в будущем [5]. СД связан с нарушениями во многих органах, реализуя патологические эффекты практически во всех системах организма.

Частота НАЖБП среди лиц с СД значительно выше, нежели в общей популяции, и может достигать 90% [6]. В свою очередь, и распространенность СД среди пациентов с НАЖБП выше, чем среди населения, что свидетельствует о тесной взаимосвязи патогенеза двух данных нозологий [7]. Уже известно, что уровень инсулина в крови больных СД с сопутствующим хроническим заболеванием печени достоверно выше, чем при изолированном диабете. У больных на стадии ЦП высокий уровень инсулина часто является следствием нарушения его распада в гепатоцитах; в целом при существенном нарушении функции печени могут иметь место не только гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, но и снижение уровня инсулина как проявление нарушения его секреции [8].

Ряд исследователей считают, что НАЖБП можно называть полисистемным заболеванием с отдаленными последствиями вне печени и органов желудочно-кишечного тракта [9]. На сегодняшний день НАЖБП является признанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений наряду с СД [10] и одним из клинических проявлений метаболического синдрома [11].

В основе патогенеза лежит инсулинорезистентность. Этот факт признан всеми исследователями данной проблемы, однако досконально изучить и объяснить механизмы развития стеатоза, стеатогепатита, ФП на сегодняшний день не представляется возможным [12].

Развитие стеатогепатита приводит к некрозу гепатоцитов и прогрессированию фиброза. Известно, что в патогенезе заболевания принимают участие генетические факторы: так, хорошо изучено влияние полиморфизмов домена PNPLA3 (пататиноподобный домен фосфолипазы 3) на течение метаболических заболеваний печени [13]. Изучение вопросов генетического детерминирования заболеваний печени продолжается по настоящее время, однако доказанных генетических маркеров НАЖБП, имеющих высокие показатели информативности в качестве диагностического метода, пока не найдено.

Развитие и совершенствование методов геномного секвенирования стало толчком к изучению роли кишечной микрофлоры в патогенезе патологии печени и, в частности, НАЖБП, что, несомненно, представляет практический и научный интерес [14].

В патогенезе СД также принимают участие генетические факторы, однако их реализация зависит от пола, возраста, образа жизни и ряда других факторов, не все из которых установлены [15].

Учитывая высокую частоту НАЖБП у пациентов с диабетом, этой проблеме на сегодняшний день уделяется большое внимание, причем появляются данные, что риск развития выраженного ФП у данной категории пациентов выше, чем у больных НАЖБП без диабета [16]. Вместе с тем исследований особенностей прогрессирования ФП при наличии сопутствующего СД и ожирения пока не так много, и выводы их неоднозначны. Так, ожирение является признанным фактором риска НАЖБП, тем не менее среди всех заболевших далеко не у каждого пациента с ожирением мы видим развитие выраженного ФП.

В 2006 г. опубликовано наблюдение, включавшее 36 человек с НАЖБП на стадии стеатогепатита и СД 2. В результате изучения влияния на развитие фиброза возраста, пола, ожирения, уровней липидов, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) показано отсутствие корреляции между стадией ФП и данными факторами [17]. Другие исследователи пришли к выводу, что висцеральное ожирение коррелирует с тяжестью ФП у больных НАЖБП [18].

Диагностика ФП до настоящего времени представляет актуальную проблему: проведение инвазивного исследования – пункционной биопсии печени, которая признана эталонным методом, – при столь высокой распространенности НАЖБП нецелесообразно. Спектр неинвазивных методов широк, однако четкого алгоритма диагностики данного заболевания до настоящего времени не разработано. Так, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени не рекомендуется проведение массовых скрининговых программ по выявлению НАЖБП среди населения, что объясняется серьезной экономической нагрузкой и низкой эффективностью в условиях отсутствия медикаментозной терапии с доказанной эффективностью [19]. Вместе с тем пациенты из группы риска по развитию тяжелого ФП нуждаются в таком скрининге.

Сведения об авторах:

Сандлер Юлия Григорьевна – к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отд. гепатологии. ORCID: 0000-0003-4291-812X

Хайменова Татьяна Юрьевна – к.м.н., зав. отд.-нием заболеваний печени. ORCID: 0000-0002-4599-4040

Кейян Виталия Александровна – н.с. отд. гепатологии. ORCID: 0000-0001-7284-8842

Салиев Кирилл Германович – м.н.с. отд. гепатологии. ORCID: 0000-0002-4581-7052

Сбикина Евгения Сергеевна – м.н.с. научно-исследовательского отд. гепатологии. ORCID: 0000-0003-2195-9643

Винницкая Елена Владимировна – д.м.н., зав. отд. гепатологии. ORCID: 0000-0002-0344-8375

Контактная информация:

Анисонян Анастасия Владимировна – м.н.с. Центра диагностики заболеваний печени. Тел.: +7(916)659-20-19; e-mail: anastasiya7651@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2869-0712

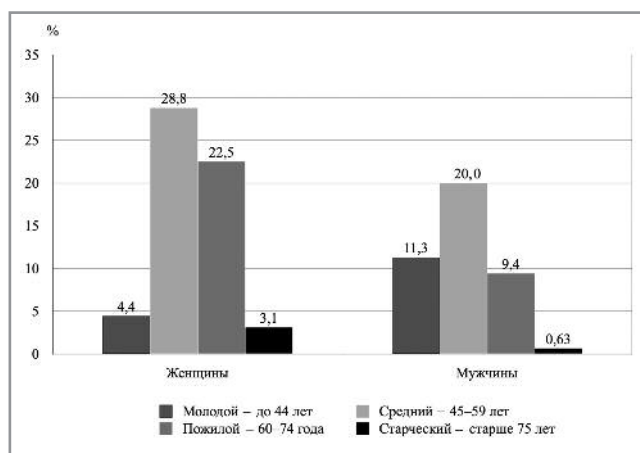


Рис. 1. Половой и возрастной состав участников исследования (%).

Эти обстоятельства определяют актуальность дальнейшего изучения прогностических факторов развития выраженного ФП у больных НАЖБП в группе коморбидных больных с сопутствующим СД 2 и ожирением.

Цель исследования – оценить частоту прогрессирования ФП до стадий 3–4 среди больных НАЖБП, СД 2 и ожирением, выявить предикторы формирования тяжелого ФП, предложить алгоритм диагностики фиброза у данной категории больных.

Материалы и методы

На базе Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова проведено исследование, включавшее 160 пациентов с НАЖБП, СД 2 и ожирением и 50 больных НАЖБП без СД. Численность выборки рассчитана по формуле Плохинского и удовлетворяла требованиям к проведению биологических исследований [20]. Медиана возраста участников составила 56,6 года; включены 66 мужчин и 94 женщины. Половой и возрастной состав представлен на рис. 1.

В исследование включены пациенты старше 18 лет, имеющие НАЖБП, СД 2 и избыточную массу тела либо ожирение, а также подписавшие добровольное информированное согласие. Пациенты с вирусными гепатитами и заболеваниями печени другой этиологии, наличием алкогольного фактора в анамнезе или в настоящее время, онкологическими заболеваниями, психическими расстройствами, ВИЧ, трансплантацией органа в исследование не включались.

Диагноз НАЖБП установлен при выявлении жировой инфильтрации печени по результатам серологического теста ФиброМакс (стеатоз 1-й степени и выше). Всем пациентам проводилось комплексное обследование для верификации диагноза и исключения других возможных этиологических факторов заболевания печени: маркеры вирусных гепатитов, аутоиммунные маркеры, при необходимости – анализ крови на болезни накопления (медь, церулоплазмин, обмен железа), при синдроме холестаза и подозрении на первичный склерозирующий холангит выполнялась магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Всем больным проводились осмотр, сбор анамнеза и жалоб; с целью исключения алкогольного поражения печени использовали опросник AUDIT; фиксировались антропометрические данные.

Клинический анализ крови проводился на аппарате Advia 2120i (Siemens, Германия), биохимический анализ, иммуно-



Рис. 3. Сравнение стадий ФП в группах пациентов без/с СД 2.

глобулины G, M – на биохимическом анализаторе Olympus AU 400 (Olympus, Германия), аутоантитела – на аппарате Alegria (Orgentec Diagnostika, Германия), исследование коагулограммы – ACLTOP 300 CTS (Instrumentation Laboratory, США).

При ультразвуковом исследовании печени (аппарат Philips ClearVue 850, Голландия) обращали внимание на наличие признаков стеатоза печени, очаговых образований, размеры воротной и селезеночной вен, размеры селезенки.

Всем пациентам проводилось определение стадии ФП двумя методами: серологический тест ФиброМакс (BioPredictive, Франция) и с использованием непрямой ультразвуковой эластометрии печени (аппарат FibroScan 502 TOUCH, Echosens, Франция); рис. 2 (см. на цветной вклейке).

Результаты определения стадии фиброза с использованием данных методов интерпретировались в соответствии со шкалой METAVIR [21].

Сорока пациентам выполнена пункционная биопсия печени по медицинским показаниям (чаще всего для исключения других возможных этиологических факторов поражения печени), что позволило провести сравнительную оценку диагностической точности эластометрии и панели ФиброМакс в определении степени ФП.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования и статистических вычислений R: использовались корреляционный анализ, метод множественной логистической регрессии, однофакторный дисперсионный анализ, многофакторный анализ, сравнение показателей между группами методом Краскела–Уоллиса, сравнение числа пациентов – с помощью теста Фишера.

Результаты

Влияние СД

СД 2 и ожирение относятся к общепризнанным факторам риска НАЖБП, и в литературе обсуждаются вопросы о том, что прогрессирование ФП у пациентов с СД идет быстрее. Для изучения этого вопроса на нашей группе больных мы провели сравнительный анализ показателей ФП в группах пациентов с наличием сопутствующего СД и без него.

На рис. 3 видно, что среди больных с сопутствующим СД 2 отмечалось более высокое значение стадии ФП по данным двух методов исследования.

Дальнейший анализ проводился среди коморбидных больных НАЖБП в сочетании с СД 2. Результаты оценки ФП по стадиям двумя методами представлены в табл. 1.

Можно отметить, что большая часть пациентов не имели ФП – F0 по METAVIR у 32,5% по данным эластометрии и

Таблица 1. Распределение стадий ФП среди пациентов с НАЖБП, СД и ожирением

Стадия фиброза	Эластометрия	%	ФиброМакс	%
F0	52	32,5	47	29,5
F1	34	21,1	46	28,8
F2	23	14,4	32	19,7
F3	16	19	11	6,9
F4	35	22	24	15,1

Таблица 2. Разделение пациентов на группы в зависимости от стадии ФП

Группа	Стадия фиброза по данным эластометрии	Число пациентов	%
1-я	F3–4	51	31,9
2-я	F0–2	109	68,1

Таблица 3. Антропометрические показатели больных в 1 и 2-й группах

Данные	1-я группа	2-я группа	Тест Краскела–Уоллиса
Рост, м	1,7	1,67	$p>0,05$
Масса тела, кг	98,5	94	$p>0,05$
ИМТ, кг/м ²	33,35	32,85	$p>0,05$
Окружность талии, см	1,12	1,09	$p>0,05$

Таблица 4. Сравнение степени стеатоза печени в 1 и 2-й группах

Данные	1-я группа	2-я группа	Тест Краскела–Уоллиса
Степень стеатоза печени по результатам теста ФиброМакс	3	3	$p>0,05$
Степень стеатоза печени по результатам эластометрии + КПУЗ*	2,3	2	$p>0,05$

*КПУЗ – контролируемый параметр ультразвукового затухания.

29,5% по данным ФиброМакс. Вместе с тем число больных с продвинутым ФП и ЦП велико – почти 1/3 исследуемых.

Для выявления прогностических факторов формирования продвинутого ФП (F3–4 по METAVIR) мы разделили пациентов на 2 группы с последующим сравнительным анализом:

- 1-я группа: больные с фиброзом стадии 3 и ЦП (F3–4 по METAVIR);
- 2-я группа: больные с фиброзом стадий 0–2 (F0–2 по METAVIR).

Учитывая многолетний опыт использования эластометрии печени и ее доказанную достоверность в определении продвинутых стадий ФП, мы использовали данный метод для формирования исследуемых групп (табл. 2) [12].

Таблица 5. Лабораторные показатели пациентов в 1 и 2-й группах

Показатель	1-я группа	2-я группа	Тест Краскела–Уоллиса
Гемоглобин, г/л	134	141	$p>0,05$
Эритроциты, 10 ⁹ /мкл	4,1	4,8	$p>0,05$
Гематокрит, г/л	39,7	41,1	$p>0,05$
Тромбоциты, 10 ³ /мкл	185	222	$p<0,05$
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,2	6,7	$p>0,05$
СОЭ, мм/ч	27,1	24,2	$p>0,05$
Холестерин, ммоль/л	5,59	5,67	$p>0,05$
ЛПНП, ммоль/л	3,33	3,01	$p>0,05$
ЛПОНП, ммоль/л	0,51	0,49	$p>0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,42	1,57	$p>0,05$
Триглицериды, ммоль/л	2,03	1,94	$p>0,05$
Альбумин, г/л	39	41	$p>0,05$
Билирубин, мкмоль/л	15,5	11,1	$p<0,05$
АЛТ, Ед/л	70	45,5	$p<0,05$
АСТ, Ед/л	50,5	29	$p<0,05$
ГГТП, Ед/л	89,5	39	$p<0,05$
ЩФ, Ед/л	90,5	88,2	$p>0,05$
Протромбин, %	83,5	90	$p<0,05$
A2M	2,67	1,72	$p<0,05$
Гаптоглобин, ммоль/л	1,21	1,51	$p<0,05$
Аполипопротеин A1, г/л	1,27	1,36	$p>0,05$

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЩФ – щелочная фосфатаза, A2M – альфа-2-макроглобулин.

Влияние ожирения и стеатоза печени

Для оценки влияния ожирения на риск формирования тяжелого ФП проводилось сравнение антропометрических показателей пациентов в 1 и 2-й группах методом Краскела–Уоллиса (табл. 3).

В результате проведенного анализа статистически значимых различий между группами по росту, массе тела, индексу массы тела, окружности талии (как маркеру висцерального ожирения) не выявлено ($p>0,05$), из чего можно сделать вывод, что ожирение не является маркером наличия у больного продвинутого ФП.

С целью выявления роли степени стеатоза в прогрессировании ФП мы сравнили показатели стеатоза в группах с умеренным и тяжелым фиброзом (табл. 4).

В табл. 4 приведены медианы степени стеатоза, сравнение проводилось методом Краскела–Уоллиса, статистически значимого различия между двумя изучаемыми группами мы не получили, что говорит об отсутствии связи степени жировой инфильтрации с тяжестью ФП.

Таблица 6. Значения ИМТ в зависимости от наличия/отсутствия прогрессирования ФП

Данные	Стабилизация/регресс ФП	Прогрессирование ФП	Тест Краскела–Уоллиса
ИМТ, кг/м ²	30	35,1	$p < 0,05$

Лабораторные пробы

Поиск лабораторных маркеров ФП и создание на их основе серологических расчетных тестов для неинвазивной диагностики продолжается не один десяток лет; тем не менее единого универсального теста до настоящего времени не разработано. Течение НАЖБП у коморбидных больных имеет свои особенности: сопутствующие СД и ожирение утяжеляют заболевание и ухудшают прогноз, поэтому мы поставили задачу выявить лабораторные особенности пациентов с тяжелым фиброзом и предложить новый алгоритм диагностики ФП у данной категории больных.

Нами проанализированы показатели коагулограммы, клинического и биохимического анализа крови, липидного спектра и некоторых специфических белков плазмы крови больных с фиброзом стадий 3–4 (F3–4 по METAVIR) в сравнении с аналогичными показателями пациентов с менее тяжелым фиброзом (F0–2); табл. 5.

При сравнении медиан показателей методом Краскела–Уоллиса отличие между группами можно считать значимым при $p < 0,05$. Из табл. 5 видно, что среди пациентов с тяжелым фиброзом отмечались более низкие уровни тромбоцитов, протромбина и гаптоглобина; более высокие уровни отмечались по следующим показателям: билирубин, АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), альфа-2-макроглобулин, что позволяет рассматривать данные показатели как предикторы формирования тяжелого ФП.

Исследование ФП в динамике

Шестидесяти пациентам проведена оценка стадии ФП в динамике с интервалом 2 года с использованием эластометрии печени: прогрессирование фиброза на 1 и более стадию по шкале METAVIR отмечено у 8 пациентов из 60 (13,3%). Предиктором прогрессирования ФП можно назвать повышенный индекс массы тела (ИМТ) – в группе пациентов с прогрессированием фиброза ИМТ статистически значимо выше, чем у больных без прогрессирования (табл. 6).

Таким образом, несмотря на то, что ожирение не является маркером наличия у больного продвинутого ФП в настоящее время, его можно считать фактором риска прогрессирования фиброза в будущем.

Для оценки влияния предикторов на риск наличия тяжелого ФП мы использовали регрессионный анализ, в результате чего наиболее значимыми маркерами выраженного ФП следующие: ГГТП, гаптоглобин и альфа-2-макроглобулин.

Основываясь на результатах проведенного исследования, можно предложить включить определение данных показателей в скрининг в группе коморбидных больных НАЖБП в сочетании с СД 2 и ожирением.

Обсуждение

Результаты нашего исследования частично соотносятся с международными данными.

Так, интересное наблюдение, касающееся предикторов прогрессирования ФП у пациентов с НАЖБП, представлено в начале 2019 г. В исследование включены 1562 человека с НАЖБП и умеренным ФП, наблюдение за ними продолжалось в течение 10 лет. По истечении 3-летнего периода наблюдения отмечено прогрессирование ФП у 4,4% исследуе-

мых, через 5 лет – у 6,7% и через 10 лет – у 16,7% больных. Методом многомерного дисперсионного анализа выявлены факторы, влияющие на прогрессирование фиброза, – возраст старше 50 лет, уровень альбумина менее 42 г/л и наличие СД. Степень стеатоза не влияла на прогрессирование ФП [22]. В нашей работе показатели прогрессирования ФП выше, что, вероятно, связано с наличием у всех пациентов нашего исследования двух сопутствующих патологий: СД 2 и ожирения.

В 2008 г. испанские ученые представили результаты изучения особенностей НАЖБП при СД в сравнении с больными без диабета. Исследовано 217 случаев морфологически верифицированной НАЖБП, 36 из них – в сочетании с СД. По результатам обследования пациенты с СД имели более высокие показатели НОМА-индекса, ГГТП, NFS-индекса (NAFLD fibrosis score – индекс ФП у больных НАЖБП), более выраженные признаки стеатогепатита, выше степень стеатоза и ФП, чем пациенты без диабета. Методом логистической регрессии доказана связь между СД и НАСГ, а также показана роль СД как независимого фактора риска тяжелого ФП. Результаты нашего исследования частично согласуются с приведенными результатами: в нашей работе пациенты с СД также имели более высокие показатели ФП, чем больные без диабета [23].

В другой работе проводилось изучение ФП среди пациентов с СД и НАЖБП методом эластометрии: 18,8% пациентов с НАЖБП и СД имели фиброз стадий 2–3, 13,8% – ЦП. Среди больных СД большинство имели стеатоз печени, из них около 30% – умеренный или выраженный фиброз (F2–4) [24]. В нашем исследовании показатели ФП среди пациентов даже выше – 46,4% обследованных имеют фиброз стадий 2–4, разница может быть обусловлена наличием коморбидности: помимо НАЖБП и СД все пациенты имели избыточную массу тела или ожирение.

Другие авторы приводят следующие данные: больные СД 2 имели тяжелый ФП (F3–4 METAVIR) в 21% случаев (в нашем исследовании – 31,9%). При проведении многофакторного анализа с наличием НАЖБП ассоциировались ожирение, повышенный уровень триглицеридов и АЛТ, в то время как выраженный фиброз был связан с повышенным уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), АЛТ, ГГТП. Вместе с тем по результатам нашего исследования связи между уровнем ЛПВП (и наличием дислипидемии в целом) и тяжестью ФП не выявлено [25].

Ранее также изучались распространенность фиброза, стеатоза и факторы риска развития ФП китайскими учеными. Результаты частично соотносятся с нашими данными: в качестве независимых предикторов фиброза (F2 и выше) названы возраст, повышенный уровень артериального давления, окружность талии, ИМТ, курение, более низкий уровень тромбоцитов, в то время как в нашей работе связи тяжелого ФП с возрастом и ожирением, как периферическим, так и абдоминальным, выявлено не было [16].

Заключение

Подводя итоги по вопросу диагностики ФП у пациентов с НАЖБП, СД 2 и ожирением, можно сказать, что СД, безусловно, является фактором риска продвинутого ФП и

все эти пациенты нуждаются в пристальном внимании врача и дифференцированном подходе. Хотя изолированная оценка предикторов прогрессирования тяжелого ФП не может служить самостоятельным диагностическим инструментом, можно считать целесообразным определение

данных показателей на первом этапе обследования для формирования группы риска и выбора дальнейшей тактики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48:97-113. doi: 10.3109/10408363.2011.596521
2. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Atlas of health in Europe/2nd edition. 2008.
3. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8 [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32-8 (In Russ.)].
4. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas: Key Messages. <http://diabetesatlas.org/key-messages.html>.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Russian Federation: Clinical and Statistical report according to the Federal Diabetes Register. 2017;20(1):13-41 (In Russ.)].
6. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенко А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2008;2:29-37. [Mekhtiev SN, Grinevich VB, Kravchuk YuA, Brashchenko AV. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical picture, diagnosis and treatment. *Lechaschi Vrach*. 2008;2:29-37 (In Russ.)].
7. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10(4):306-15. doi: 10.1007/s11892-010-0122-6
8. Pazhanivel M, Jayanthi V. Diabetes mellitus and cirrhosis liver. *Gastroenterol Dietol*. 2010;56(1):7-11.
9. Byrne C, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62:47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
10. Adams L, Anstee Q, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66:1138-53. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884
11. Tilg H, Moschen A, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:32-42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147
12. Carr R, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):639-52. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
13. Donati B, Motta B, Pingitore P, et al. The rs2294918 E434K variant modulates PNPLA3 expression and liver damage. *Hepatology*. 2016;63:787-98. doi: 10.1002/hep.28370
14. Compare D, Coccoli P, Rocco A, et al. Gut – liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:471-6. doi: 10.1016/j.numecd.2012.02.007
15. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. [Diabetes mellitus type 2: from theory to practice. Ed. II Dedova, MV Shestakova. Moscow: Medical Information Agency, 2016 (In Russ.)].
16. Zhao H, Song X, Li Z, Wang X. Risk factors associated with nonalcohol fatty liver disease and fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37). doi: 10.1097/MD.00000000000012356
17. Amarapurka D, Amarapurkar A, Patel N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictors of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2006;5(1):30-3.
18. Petta S, Amato M, Di Marco V, et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(2):238-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04929.x
19. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
20. Плохинский Н.А. Биометрия. 2-е изд. М.: Изд-во МГУ, 1970; с. 367 [Plokhinsky NA. Biometrics. 2nd ed. Moscow: Moscow State University Publishing House, 1970; p. 367 (In Russ.)].
21. Gines P, Gaupera I, Lammert F, et al. Screening for Liver Fibrosis in the General Population: A Call to Action. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):256-60. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30081-4
22. Tada T, Toyoda H, Sone Y, et al. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019. doi: 10.1111/jgh.14734
23. Aller de la Fuente R, Mora Cuadrado N, Tafur C, et al. Histopathological differences in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease with and without type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(6):354-60. doi: 10.1016/j.endinu.2017.12.011
24. Sporea I, Mare R, Lupușoru R, et al. Liver Stiffness Evaluation by Transient Elastography in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ultrasound-proven Steatosis. *Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(2):167-74. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.lsf
25. Lai L, Wan Yusoff WNI, Vethakkan SR, et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019. doi: 10.1111/jgh.14577

Поступила 18.05.2020

Особенности питания и артериальная гипертензия: есть ли взаимосвязь?

М.А. Ланцева, А.Н. Сасунова, А.В. Власова, В.С. Кропачев, В.И. Пилипенко, С.В. Морозов, В.А. Исаков

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить структуру (паттерн) питания больных артериальной гипертензией (АГ) в сравнении с контрольной группой без повышения артериального давления (контрольная группа).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных системы ПО «Нутрилоджик» (ООО «Нутрилоджик», Россия), в ходе которого идентифицированы данные пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с полностью заполненными и адекватными данными анализа фактического питания методом частотного анализа, без признаков вторичной АГ и сопутствующих заболеваний, которые могли бы привести к искажению пищевых привычек вследствие необходимости специальных ограничений в питании (сахарный диабет, пищевая непереносимость, операции на желудочно-кишечном тракте). Оценка структуры питания проводилась по частоте и количеству потребления основных групп продуктов в сравнении с принципом «пирамиды здорового питания». Дополнительный анализ проведен в отношении состава подгрупп продуктов. Для математической обработки результатов использовался непараметрический модуль ПО SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., USA).

Результаты. Конечному анализу доступны данные 711 обследуемых (595 – в группе АГ). Как для группы АГ, так и контрольной, характерны недостаточное потребление фруктов и молочных продуктов, а также избыточное потребление мяса. При сравнении групп между собой выявлено, что больные АГ потребляли больше овощей ($1,13 \pm 0,74$ относительно величины «пирамиды здорового питания» против $0,94 \pm 0,63$ в группе контроля соответственно; $p=0,004$), фруктов ($0,80 \pm 0,66$ против $0,52 \pm 0,57$; $p=0,001$), мяса ($1,85 \pm 1,05$ против $1,62 \pm 0,91$; $p=0,002$) и жиров ($0,77 \pm 0,60$ против $0,49 \pm 0,55$; $p=0,001$). В то же время структура рациона больных АГ характеризовалась меньшим относительным количеством сахара и кондитерских изделий, чем в группе контроля ($0,35 \pm 0,44$ относительно показателей «пирамиды здорового питания» в группе АГ против $1,93 \pm 0,98$ в группе контроля; $p=0,0001$).

Заключение. Структура рациона больных АГ существенно отличается от таковой без признаков заболевания. Полученные данные могут быть использованы для научно обоснованной модификации рационов у больных АГ.

Ключевые слова: паттерны питания, артериальная гипертензия, структура рациона, гипертоническая болезнь.

Для цитирования: Ланцева М.А., Сасунова А.Н., Власова А.В. и др. Особенности питания и артериальная гипертензия: есть ли взаимосвязь? *Терапевтический архив*. 2020; 92 (8): 79–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000771

Association of nutritional patterns and arterial hypertension in Russia: does it exist?

M.A. Lantseva, A.N. Sasunova, A.V. Vlasova, V.S. Kropachev, V.I. Pilipenko, S.V. Morozov, V.A. Isakov

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Aim. To evaluate nutritional patterns in patient with arterial hypertension (AH) compared to the control group without elevated blood pressure.

Materials and methods. Retrospective search for unique records of the patients aged 18–75 y.o. with complete data on usual nutrition with food frequency methods who had no mentions of diabetes mellitus, food intolerance or allergies, and history of major abdominal surgery, as well as signs of secondary reasons of AH. Nutritional patterns were assessed with the use of "healthy eating pyramid" principles. Statistical analysis was performed with the use of SPSS 13.0 for Windows software (SPSS Inc., USA).

Results. The data of 711 patients were available for the final analysis (595 of them in AH group). Both groups consumed lower compared to the recommended amounts of fruits, dairy and higher amounts of meat. Those with AH consumed larger amounts of vegetables (1.13 ± 0.74 compared to the values of "healthy eating pyramid" vs 0.94 ± 0.63 in the control group; $p=0.004$), fruits (0.80 ± 0.66 vs 0.52 ± 0.57 ; $p=0.001$), meat (1.85 ± 1.05 vs 1.62 ± 0.91 ; $p=0.002$) and fats (0.77 ± 0.60 vs 0.49 ± 0.55 ; $p=0.001$). On the other hand, there were lower rates of consumption of sugars, and confectionaries in the structure of nutritional patterns in patients with AH compared to the control group: (0.35 ± 0.44 of the "healthy eating pyramid" in AH vs 1.93 ± 0.98 , in the control group; $p=0.0001$).

Conclusion. Nutritional patterns of patients with arterial hypertension significantly differ compared to the control group. The obtained data may be used for diet modification in patients with arterial hypertension.

Key words: nutritional pattern, arterial hypertension, hypertensive disease, healthy eating pyramid.

For citation: Lantseva M.A., Sasunova A.N., Vlasova A.V., et al. Association of nutritional patterns and arterial hypertension in Russia: does it exist? *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 79–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000771

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

Артериальная гипертензия (АГ) – это группа патологических состояний с разными путями патогенеза, однако с общим характерным клиническим проявлением в виде повышения систолического артериального давления (АД) >140 мм рт. ст. и/или диастолического АД >90 мм рт. ст. АГ широко распространена во всех странах мира, вне зависимости от экономического развития, при этом средняя частота встречаемости

составляет 30–45%. Неконтролируемая АГ имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение. Ее наличие обуславливает существенное повышение индивидуальных рисков сердечно-сосудистых осложнений (геморрагического инсульта, ишемического инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и заболеваний периферических артерий), терминальной почечной недоста-

точности, развития когнитивных нарушений и деменции в пожилом возрасте. В то же время АГ считается модифицируемой причиной сердечно-сосудистой и общей смертности. Нормализация уровня АД может быть достигнута за счет использования ряда лекарственных средств, основными группами которых являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики [1]. Однако только прямые затраты на лечение АГ в США за 2017 г. оценивались в 131 млрд дол. США в год. В ряде случаев достичь контроля АД не удается даже при помощи наиболее современных лекарственных средств. Модификация образа жизни и диеты в связи с этим особенно актуальны ввиду универсальности действия, меньшей стоимости, возможности избежать полипрагмазии и нежелательных явлений на фоне их применения [2]. При этом они считаются достаточно эффективными: модификация рациона может быть достаточной для того, чтобы отсрочить или предупредить необходимость назначения лекарственной терапии, усилить эффективность антигипертензивных препаратов, замедлить развитие АГ и уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений. Изменение состава рациона и связанное с ним среднее снижение массы тела на 5,1 кг у больных с ожирением, по данным метаанализа работ, позволило достигать снижения систолического АД в среднем на 4,4 мм рт. ст., а диастолического – на 3,6 мм рт. ст. [1].

Стандартным подходом к модификации рациона является тот, при котором коррекция диеты производится на основе анализа отличий по частоте и количеству потребления основных нутриентов больными АГ (в сравнении с контрольной группой без признаков заболевания). Однако такой подход не вполне адекватен для больных АГ, поскольку эта группа достаточно разнородна по этиологии и патогенезу. Кроме того, различия в потреблении минорных веществ (которые могут существенным образом влиять на развитие заболевания) удастся выявить далеко не всегда [3]. Более того, люди обычно не едят отдельные макронутриенты, а получают их из сложных соединений, в составе которых макро- и микронутриенты могут взаимодействовать, что способно приводить к изменению выраженности эффектов друг друга.

В связи с этим предложены альтернативные способы оценки питания, одним из которых является оценка структуры (или «паттерна») питания. При этом методе оценивается структура потребления различных продуктов по количеству, частоте и удельного веса каждой из групп продуктов в структуре энергетической ценности рациона [4, 5].

Несмотря на то, что оценка структуры питания вошла в повседневную практику за рубежом более 10 лет назад, в России подобных работ пока еще мало. Вместе с тем данные о структуре питания в нашей стране могут существенным образом отличаться от таковых в США или Западной Ев-

ропе, поскольку каждой из стран присущи национальные привычки питания, и доступность пищевых продуктов и блюд также не является однородной.

Цель исследования – изучить структуру питания больных АГ в сравнении с контрольной группой без повышения АД.

Материалы и методы

Для оценки пищевого разнообразия рациона нами проведено ретроспективное исследование, материалом которого служили результаты анализа базы данных системы ПО «Нутрилоджик» (ООО «Нутрилоджик», Россия, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2018614588 от 10.04.2018). Система валидизирована для получения анализа рациона питания на основе частоты и количественного потребления наиболее распространенных и актуальных блюд и продуктов населением России. Данные, введенные пользователями системы (врачи-диетологи), хранятся на централизованном сервере и могут подвергаться систематизации в обезличенной форме при проведении запросов по ключевым словам. Учитывая ретроспективный дизайн исследования, а также обработку деперсонализированных данных, одобрения этическим комитетом для проведения работы не требовалось.

Критерии включения данных в анализ. Первичный пул данных сформирован по поисковому запросу, включающему период опроса пациентов с 01.05.2018 по 31.01.2020, возраст от 18 до 75 лет и отсутствие указаний на наличие пищевой аллергии или непереносимости, целиакии (что обусловило бы существенные отклонения в составе рациона вследствие необходимости исключения употребления одного или нескольких продуктов), наличие ряда сопутствующих заболеваний, при которых как пищевое разнообразие, так и структура питания имели бы существенные отличия: например, пациенты с сахарным диабетом, состояния после проведения оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта (за исключением холецистэктомии и аппендэктомии в случаях, когда после подобных оперативных вмешательств прошло более полугода). После этого проведен отбор дублирующей, неполной или неадекватно собранной информации. Исключению подлежали те случаи, когда невозможно установить возраст или пол пациента, энергетическая ценность рациона менее 700 или более 4500 ккал/сут.

Для формирования основной группы при дальнейшем анализе базы данных проведен поиск с использованием кодов диагноза по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, соответствующих АГ (I10; I11; I11.0; I11.9; I12.0; I13), а также по соответствующим ключевым словам: АГ, артериальная гипертензия, ГБ, гипертоническая болезнь. При этом в случае наличия указаний на вторичный генез гипертензии (патология почек, эндокринные нарушения и пр.) данные пациента не включались в исследование.

Контрольная группа сформирована из тех пациентов, у которых данные по фактическому питанию в домашних условиях собраны за тот же период времени и с теми же критериями отбора по качеству и у которых не имелось указаний на наличие АГ при проведении поискового запроса. Схема отбора данных в исследование представлена на **рис. 1**.

Сведения об авторах:

Ланцева Майя Александровна – аспирант отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0002-6654-8234

Сасунова Армида Нисановна – аспирант отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0001-8896-5285

Власова Алина Владимировна – аспирант отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0003-2966-1171

Кропачев Василий Сергеевич – врач отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0002-7076-1839

Морозов Сергей Владимирович – к.м.н., вед. науч. сотр. ORCID: 0000-0001-6816-3058

Исаков Василий Андреевич – д.м.н., проф., зав. отд-нием гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0002-4417-8076; Scopus Author ID: 7102480906

Контактная информация:

Пилипенко Владимир Иванович – к.м.н., науч. сотр.
Тел.: +7(499) 6130764; e-mail: pilipenkovork@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-5632-1880



Рис. 1. Дизайн исследования и динамика отбора данных.

Данные анализа демографических показателей пациентов, вошедших в основную и контрольную группы, и результатов анализа потребления макронутриентов

Параметры	Группа больных АГ (n=595)	Контрольная группа (n=116)	p
Возраст (Mean±SD), лет	46,4±12,3	44,25±15,96	0,4
Женщины, %	67,2	34,5	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1±4,4	26,16±7,8	0,04
Калорийность, ккал/сут	2562,9±1217,3	1963,1±581,7	0,001
Белок, г/сут	106,4±38,8	95,9±30,8	0,02
Жиры, г/сут	121,3±104,9	77,7±30,1	<0,01
Углеводы, г/сут	258,3±299,3	228,9±86,4	NS
Пищевые волокна, г/сут	27,9±17,4	22,4±10,1	NS
Алкоголь, г/сут	6,3±7,2	6,0±3,7	NS

Анализ структуры питания

Пищевые паттерны пациентов определялись по стандартной методике: рацион представлялся в виде блюд с указанием массы порций, далее каждое блюдо преобразовывалось в набор продуктов с указанием массы ингредиентов согласно нормам закладки по картотеке блюд [4]. Адекватность потребления продуктов рациона оценивалась в соответствии с рекомендуемыми величинами «пирамиды здорового питания» [5] как частное от деления фактических величин на рекомендуемые. Для детализации паттерна каждый из параметров разделен на подгруппы (например, для злаков: подгруппы – пшеница, рожь, овес, гречка, пшено, кукуруза) согласно Справочнику химического состава российских пищевых продуктов под ред. И.М. Скурихина и т.д. [6], при этом масса в подгруппах также представлена в виде относительной величины от должного потребления этой группы продуктов [4]. Сравнение средних величин числа позиций в каждой из изучаемых групп продуктов у больных АГ и без признаков заболевания проведено при помощи пакета программ SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., USA). С его помощью выполнялась оценка показателей выборки методами дескриптивной статистики. Для сравнения резуль-

татов между группами использованы метод Манна–Уитни и критерий χ^2 по Пирсону. Результаты математической обработки приведены в виде средних значений (Mean) и стандартного отклонения (SD). Различия считались достоверными при значениях уровня статистической значимости различий $p \leq 0,05$ [7].

Результаты

Конечному анализу доступны данные 711 респондентов. Из них группу АГ составили результаты обследования 595 лиц. В контрольную группу вошли данные 116 пациентов без признаков АГ (преимущественно в группу включены данные больных синдромом раздраженного кишечника, хроническим гастритом вне обострения, ожирением). Демографические характеристики пациентов, данные от которых вошли группы исследования, а также показатели потребления основных макронутриентов пациентами обеих групп, представлены в таблице.

Сравнительный анализ потребления групп пищевых продуктов. Для уменьшения влияния межиндивидуальной вариабельности показателей потребления основных макро-

нутриентов рационы пациентов сопоставлены с рекомендуемыми нормами потребления групп продуктов «пирамиды здорового питания», соответствующей калорийности рациона.

При сопоставлении структуры рациона у пациентов обеих групп с рекомендуемым уровнем потребления в соответствии с «пирамидой здорового питания» оказалось, что как для больных АГ, так и для пациентов контрольной группы характерны недостаточное потребление фруктов и молочных продуктов, а также избыточное потребление мяса (рис. 2).

В то же время при сравнении групп между собой выявлено, что по сравнению с контрольной группой в структуре рациона больных АГ потребление ряда групп продуктов относительно «пирамиды здорового питания» выше (см. рис. 2). В частности, больные АГ потребляли больше овощей ($1,13 \pm 0,74$ относительно величины «пирамиды здорового питания» против $0,94 \pm 0,63$ в группе контроля соответственно; $p=0,004$), фруктов ($0,80 \pm 0,66$ против $0,52 \pm 0,57$; $p=0,001$), мяса ($1,85 \pm 1,05$ против $1,62 \pm 0,91$; $p=0,002$) и жиров ($0,77 \pm 0,60$ против $0,49 \pm 0,55$; $p=0,001$). В то же время структура рациона больных АГ характеризовалась меньшим относительным количеством сахара и кондитерских изделий, чем в группе контроля ($0,35 \pm 0,44$ относительно показателей «пирамиды здорового питания» в группе АГ против $1,93 \pm 0,98$ в группе контроля соответственно; $p=0,0001$). Различий в структуре потребления зерновых и молочных продуктов не зарегистрировано.

При анализе структуры потребления внутри каждой подгруппы также выявлены существенные отличия между пациентами основной и контрольной групп (рис. 3). Так, в группе «овощи» у больных АГ зафиксировано более высокое потребление овощей за счет группы «других овощей», включавшей огурцы, помидоры, баклажаны, кабачки, сладкий перец, тыкву ($0,47 \pm 0,42$ против $0,34 \pm 0,43$; $p=0,001$), бобов ($0,06 \pm 0,11$ против $0,01 \pm 0,04$; $p=0,001$), и более редкое потребление картофеля ($0,13 \pm 0,18$ против $0,23 \pm 0,29$ в контрольной группе соответственно; $p=0,011$) и «луковых» (подгруппа включала лук зеленый, лук-порей, чеснок) ($0,04 \pm 0,07$ против $0,06 \pm 0,08$; $p=0,0052$).

Потребление фруктов (рис. 4) между изучаемыми группами различалось за счет достоверно большего потребления больными АГ косточковых фруктов (подгруппа включала абрикосы, вишню, черешню, персики; $0,107 \pm 0,20$ в сравнении с $0,05 \pm 0,16$ в группе контроля; $p=0,001$), семечковых (например, груши, яблоки; $0,32 \pm 0,31$ против $0,23 \pm 0,34$; $p=0,001$), цитрусовых ($0,14 \pm 0,24$ против $0,04 \pm 0,16$; $p=0,001$), лесных ягод (ежевика, голубика, черника; $0,04 \pm 0,10$ против $0,007 \pm 0,04$; $p=0,001$), бахчевых ($0,06 \pm 0,19$ против $0,02 \pm 0,25$; $p=0,001$), фруктовых консервов ($0,03 \pm 0,06$ против $0,002 \pm 0,014$ соответственно; $p=0,001$).

В группе «мясо» и «рыбная продукция» (рис. 5) в сравнении с группой контроля у больных АГ выявлено достоверно большее потребление рыбы ($0,46 \pm 0,54$ относительно «пирамиды здорового питания» против $0,32 \pm 0,56$; $p=0,001$), мясных деликатесов ($0,18 \pm 0,24$ против $0,08 \pm 0,20$; $p=0,001$) и достоверно меньшее потребление мяса ($0,48 \pm 0,52$ против $0,58 \pm 0,80$; $p=0,017$). В то же время различия по потреблению мяса птицы оказались незначительными.

В составе потребления жировой продукции также выявлены различия по уровню потребления между изучаемыми группами (рис. 6). Достоверные различия касались большего потребления больными АГ животных жиров ($0,08 \pm 0,26$ против $0,01 \pm 0,15$; $p<0,001$), растительного масла ($0,49 \pm 0,43$ против $0,43 \pm 0,50$; $p<0,004$) в сравнении с представителями контрольной группы. Однако потребление сливочного масла у больных АГ достоверно меньше ($0,18 \pm 0,26$

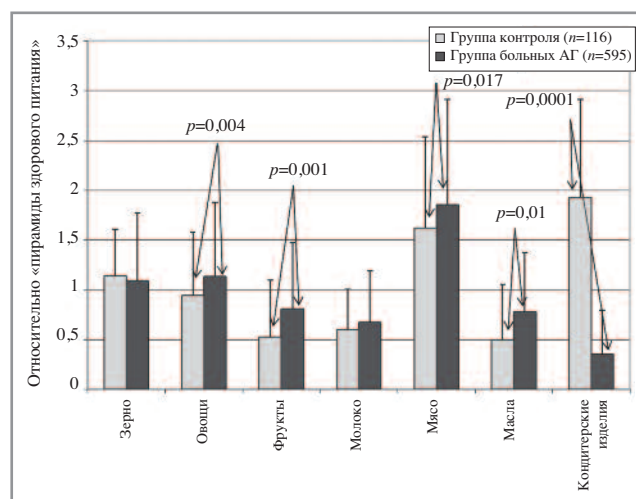


Рис. 2. Сопоставление уровней потребления по основным группам продуктов у пациентов исследуемых групп относительно норм потребления согласно концепции «пирамиды здорового питания».

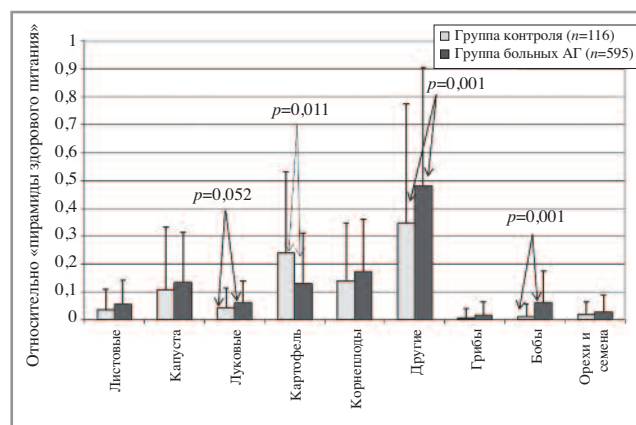


Рис. 3. Сопоставление уровней потребления разных овощей в исследуемых группах. Данные представлены относительно норм потребления овощей для определенной калорийности рациона согласно концепции «пирамиды питания».

против $0,97 \pm 0,52$ в группе контроля; $p<0,001$), а различия по паттернам потребления маргарина и майонеза оказались незначительными.

Обсуждение

Насколько нам известно, анализ особенностей паттернов питания у больных АГ в России ранее не изучался – проведенный анализ опубликованных работ не выявил аналогичных исследований. На наш взгляд, результаты, полученные с применением того методического подхода, который использовался в настоящей работе, имеют большое как научное, так и практическое значение. Прежде всего, такой подход позволяет не только выявить отличия по потреблению макронутриентов, но и оценить структуру питания, т.е. то, почему такие различия имеют место. При использовании традиционных методов оценки питания, таких как частотный анализ потребления или 24-часового воспроизведения, эти отличия зачастую остаются «за кадром». Напротив, казалось бы, значимые отличия по потреблению макронутриентов могут вести к неправильным выводам: например, ран-

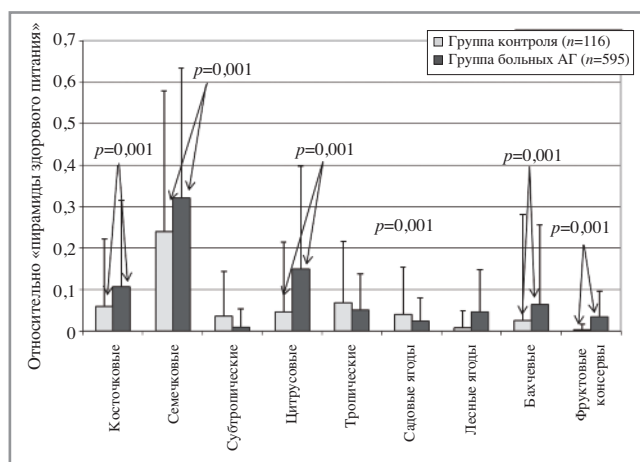


Рис. 4. Сопоставление уровней потребления различных фруктов в исследуемых группах.

Примечание. Результаты представлены относительно норм потребления фруктов для данной калорийности рациона согласно концепции «пирамиды питания».

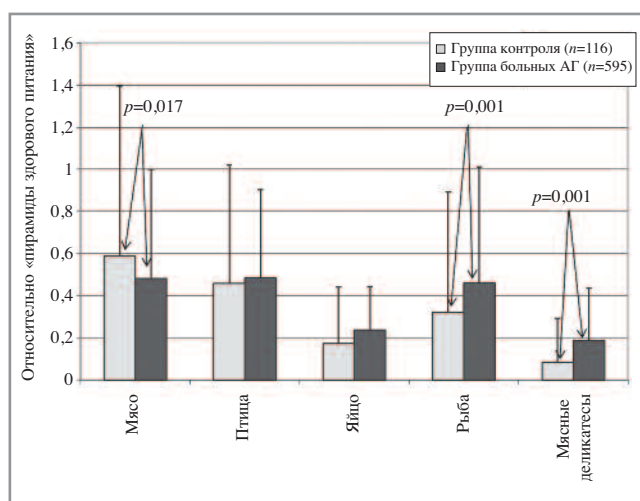


Рис. 5. Сопоставление уровней потребления мяса и птицы в исследуемых группах.

Примечание. Результаты представлены относительно норм потребления мясной продукции для данной калорийности рациона согласно концепции «пирамиды питания».

ние исследования, показавшие значимую роль насыщенных жиров, поступающих из пищи, в развитии ишемической болезни сердца привели к рекомендациям по использованию гидрогенизированных ненасыщенных жиров, которые в дальнейшем оказались по крайней мере столь же опасными в отношении развития заболевания [8, 9]. В нескольких когортных исследованиях продемонстрирована защитная роль витамина Е в отношении ишемической болезни сердца, что привело к широкому использованию этого ингредиента в составе биологически активных добавок [10]. Однако в дальнейшем надежды на положительные эффекты витамина Е не оправдались. Более того, использование α -токоферола приводило к уменьшению γ -токоферола в сыворотке крови, что приводило, напротив, к негативным эффектам [11]. Аналогично, в настоящей работе, энергетическая ценность рациона у больных АГ оказалась выше. В совокупности с данными об отличиях по потреблению белка и жиров можно было бы сделать вывод о том, что различия достигались за

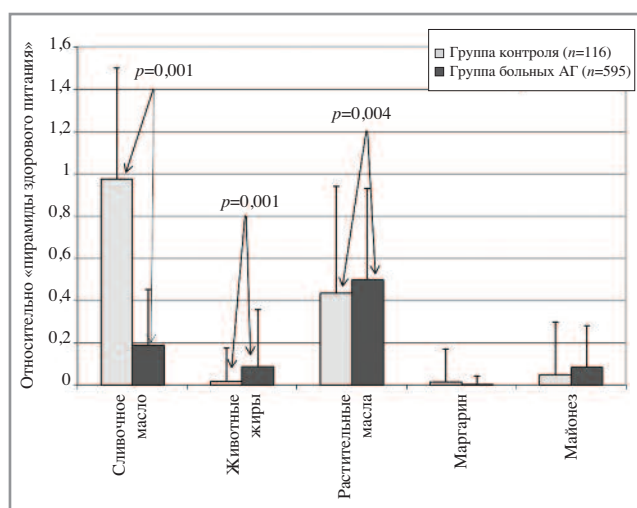


Рис. 6. Сопоставление уровней потребления жировой продукции в исследуемых группах.

Примечание. Результаты представлены относительно норм потребления жировой продукции для данной калорийности рациона согласно концепции пирамиды питания.

счет того, что эти пациенты потребляли больше животной пищи (жирные сорта мяса, яйца, молочные продукты повышенной жирности, сливочное масло). Однако при анализе паттернов питания выявлено, что как раз отличий по потреблению молочных продуктов и яиц не наблюдалось, а непосредственно мяса и сливочного масла больные АГ потребляли существенно меньше по сравнению с контрольной группой. В то же время потребление «мясных деликатесов», куда в том числе входят продукты переработки мяса (колбасы, сардельки и пр.), у них существенно выше. Кроме того, несмотря на отсутствие отличий по потреблению углеводов, в группе больных АГ выявлено достоверно большее потребление овощей и фруктов. Казалось бы, эта категория продуктов должна оказывать протективную роль, согласно традиционным представлениям о диетотерапии АГ, однако более детальный анализ выявил, что потребление этих продуктов происходит преимущественно за счет тех подгрупп, которые содержат или большее количество добавленного сахара (как в случае фруктовых консервов), или тех фруктов, которые богаты глюкозой и фруктозой. Роль последних в патогенезе метаболического синдрома (составной частью которого может являться АГ) хорошо известна [13]. Поэтому выявленные тренды закономерны и объяснимы.

Анализ структуры рациона, проведенный в нашей работе, позволяет сделать выводы о том, потребление каких именно продуктов наибольшим образом влияет на вероятность наличия АГ, что является важным, поскольку именно на них следует обращать внимание при проведении коррекции рациона и планировании профилактических мер. Безусловно, индивидуальные уровни потребления могут существенно отличаться у больных разного возраста, пола и при разном уровне физической активности [5, 12]. Использование сравнения с «эталонном» потребления также существенно уменьшает вариабельность межиндивидуальных отличий.

Как представители группы больных АГ, так и группа контроля имели существенные отличия от структуры потребления, предложенной в концепции «пирамиды здорового питания». Конечно же, эти отличия могут быть объяснены целым рядом факторов – например, то, что формула «пирамиды здорового питания» формировалась на основе данных

тех стран, где климатические, культурологические и агротехнические особенности существенно отличаются от нашей страны, к примеру в США, Китае, Корее, Голландии, Австралии и др. [4, 13–16]. Известно, что аналогично данным нашего исследования существенные отличия найдены в исследованиях ряда стран, например Южной Кореи или Китая [16, 17]. На основе полученных данных предложено несколько вариантов модификации рациона, в том числе с целью снижения рисков, связанных с развитием АГ (например, Healthy diet, prudent diet, Mediterranean diet и др.).

Наша работа во многом является пилотной для России. По своему дизайну и количеству данных, включенных в анализ структуры потребления, не может претендовать на то, чтобы охарактеризовать структуру питания на популяционном уровне. Место жительства пациента не включалось в анализ, однако анализируемая база данных пациентов формировалась за счет усилий специалистов, находящихся в разных регионах страны (более 1400 пользователей на январь 2020 г.), что позволяет говорить о репрезентативности полученных результатов и избежать ошибок сбора информации одним исследователем.

Следует учитывать, что группа больных АГ является достаточно разнородной по структуре и этиологическому фактору [1]. Мы прилагали все усилия для того, чтобы исключить вторичный характер повышения АД, в частности отсеивая данные тех больных, у кого имелись указания на наличие заболеваний эндокринной системы, почек и других в соответствующих разделах базы данных. Однако ретроспективный характер исследования не позволяет полностью гарантировать отсутствие в базе данных больных, закодированных как АГ без указания причин, которые ее вызывают. Тем не менее то количество данных, которое включено в анализ, позволяет надеяться, что даже при случайном включении небольшого числа пациентов, у которых эти факторы не учтены, они будут играть незначительную роль в общей структуре потребления, полученной на основании анализа данных рационов 595 больных.

Эффективность подходов с модификацией структуры рациона на основе полученных в ходе национальных исследований данных подтверждена в ряде исследований. Недавний систематический обзор и метаанализ влияния питания на АД, который включал 5014 участников, показал, что диета DASH, средиземноморская и скандинавская диеты значительно снижают как систолическое, так и диастолическое АД [18]. Соблюдение средиземноморской диеты ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистой и общей смертности. Рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием пациентов высокого риска, соблюдавших средиземноморскую диету в течение 5 лет, выявило снижение сердечно-сосудистых рисков на 29% по сравнению с контрольной группой, соблюдавшей диету с низким содержанием жира, и риска инсультов – на 39% [19]. Соблюдение средиземноморской диеты также способствует существенному снижению АД, уровней глюкозы и липидов крови [20]. Средиземноморская диета характеризуется регу-

лярным потреблением оливкового масла, фруктов, орехов, овощей и круп; умеренным потреблением рыбы и птицы и низким потреблением молочных продуктов, красного мяса; вино потребляется в умеренных количествах [19]. Традиционная диета (Prudent diet), характеризующаяся большим количеством фруктов, овощей, бобовых, цельных злаков, рыбы и птицы (в отличие от так называемой западной диеты – Western diet, подразумевающей потребление большого количества переработанного мяса, картофеля фри, десертов, красного мяса и жирных молочных продуктов), может способствовать уменьшению рисков сердечно-сосудистых заболеваний на 31% у тех, кто ей привержен. Напротив, приверженность западной диете может способствовать повышению рисков сердечно-сосудистых заболеваний на 14% [21]. Выявленные нами отличия от структуры «пирамиды здорового питания» требуют дополнительного изучения для формирования концепции структуры рациона, способного уменьшить риски АГ в нашей стране.

Особенностью настоящего исследования является то, что группирование продуктов и блюд для определения паттернов питания происходило в соответствии с рекомендациями отечественных авторов [6], что может не вполне соответствовать привычным классификациям [5]. Тем не менее аналогичные подходы показали свою состоятельность в ранее опубликованных работах [22].

Вероятно, приведенные в настоящей статье результаты могут служить основой для разработки диетических рекомендаций больным АГ и для планирования проспективных исследований, на основе которых возможно было бы проводить более точную селекцию пациентов с исключением вторичной гипертензии и других факторов.

Заключение

По результатам исследования при сопоставлении структуры питания пациентов основной и контрольной групп установлены достоверные отличия паттерна питания у пациентов с АГ в отношении потребления овощей (за счет бобов, картофеля и других овощей), фруктов (за счет косточковых, семечковых, цитрусовых, лесных ягод, бахчевых и фруктовых консервов), мяса и рыбной продукции (за счет рыбы, мяса и мясных деликатесов), жиров (за счет животных жиров, растительного и сливочного масла).

Полученные данные могут быть использованы для научно обоснованной модификации рационов у больных АГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 19-76-30014 «Фундаментальные исследования паттернов питания человека как основа перспективных технологий производства пищевых продуктов заданного состава и свойств для реализации стратегии здорового питания и профилактики социально значимых заболеваний».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B, Marcia G, Spiering W, et al. 2018 EOK/EOAG Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Рос. кардиологический журн.* 2018;23(12):143-228 [Williams B, Marcia G, Spiering W, et al. 2018. ESC/ESH Recommendations for treatment of patients with hypertension. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal. = Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(12):143-228 (In Russ.)].
- Kirkland EB, Heincelman M, Bishu KG, et al. Trends in Healthcare Expenditures Among US Adults With Hypertension: National Estimates, 2003–2014. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):e008731. doi: 10.1161/JAHA.118.008731
- Tucker KL. Dietary patterns, approaches, and multicultural perspective. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010;35(2):211-8. doi: 10.1139/H10-010

4. Пилипенко В.И., Исаков В.А., Зейгарник М.В. Метод оценки рационов питания сопоставлением пищевого паттерна. *Вопр. диетологии*. 2016;6(3):72-6 [Pilipenko V, Isakov VA, Zeigarnik MV. A method of dietary assessment by comparison of eating patterns. *Voprosy dietologii*. 2016;6(3):72-6 (In Russ.)]. doi: 10.20953/2224-5448-2016-3-72-76
5. McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office. January 2011. *Advances in Nutrition*. 2011;2(3):293-4. doi: 10.3945/an.111.000430
6. Химический состав российских пищевых продуктов. Справочник. Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. М.: ДеЛи принт, 2002 [Chemical composition of Russian food products. Handbook. Ed. by IM Skurikhin, VA Tutelyan. Moscow: Delhi print, 2002 (In Russ.)].
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000 [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. Moscow: MediaSfera, 2000 (In Russ.)].
8. Willett WC, Ascherio A. Trans fatty acids: are the effects only marginal? *Am J Public Health*. 1994;84(5):722-4. doi: 10.2105/ajph.84.5.722
9. Kummerow FA. The negative effects of hydrogenated trans fats and what to do about them. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):458-65. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.009
10. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academies Press (US), 2000. doi: 10.17226/9810
11. Jialal I, Devaraj S. Scientific evidence to support a vitamin E and heart disease health claim: research needs. *J Nutr*. 2005;135(2):348-53. doi: 10.1093/jn/135.2.348
12. Методические рекомендации 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М., 2009 [Methodical recommendations 2.3.1.2432-08. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Moscow, 2009 (In Russ.)]. https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583
13. Margerison C, Riddell LJ, McNaughton SA, Nowson CA. Associations between dietary patterns and blood pressure in a sample of Australian adults. *Nutr J*. 2020;19(1):5. doi: 10.1186/s12937-019-0519-2
14. Eilat-Adar S, Mete M, Fretts A, et al. Dietary patterns and their association with cardiovascular risk factors in a population undergoing lifestyle changes: The Strong Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(6):528-35. doi: 10.1016/j.numecd.2011.12.005
15. Lee SA, Cai H, Yang G, et al. Dietary patterns and blood pressure among middle-aged and elderly Chinese men in Shanghai. *Br J Nutr*. 2010;104(2):265-75. doi: 10.1017/S0007114510000383
16. Shin JY, Kim JM, Kim Y. Associations between dietary patterns and hypertension among Korean adults: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2008-2010). *Nutr Res Pract*. 2013;7(3):224-32. doi: 10.4162/nrp.2013.7.3.224
17. NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey Homepage. Cdc.gov. Accessed May 5, 2020. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>. Published 2020
18. Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, et al. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advanc Nutr*. 2016;7(1):76-89. doi: 10.3945/an.115.009753
19. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389
20. Doménech M, Roman P, Lapetra J, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension*. 2014;64(1):69-76. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03353
21. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):914-26. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.085
22. Пилипенко В.И., Исаков В.А., Власова А.В., Найденова М.А. Особенности рациона питания пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике, резистентным к антибиотикотерапии. *Вопр. питания*. 2019;88(5):31-8 [Pilipenko VI, Isakov VA, Vlasova AV, Naidenova MA. Features of the diet of patients with the syndrome of bacterial overgrowth in the intestine, resistant to antibiotic therapy. *Voprosy pitaniya*. 2019;88(5):31-8 (In Russ.)]. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10051

Поступила 18.05.2020

Лечение туберкулеза в современных условиях

М.В. Синицын, М.В. Калинина, Е.М. Белиловский, А.С. Галстян, М.Н. Решетников, Д.В. Плоткин

ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучение современного состояния проблем проведения лечения больным туберкулезом на основе данных литературы и собственного опыта.

Материалы и методы. В Российской Федерации на фоне улучшения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу продолжается увеличение числа и доли больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. В 2017 г. среди впервые выявленных больных туберкулезом 20,9% имели ВИЧ-инфекцию. Сочетание двух инфекций существенно затрудняет дальнейшее улучшение ситуации по туберкулезу, а появление устойчивых к лекарственным препаратам штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) иногда полностью нивелирует результаты химиотерапии. В статье описаны схемы современной химиотерапии туберкулеза с учетом коинфекции ВИЧ/туберкулез, а также множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в сочетании с методиками оперативного лечения, а также анализированы данные эпидемиологического мониторинга лечения 1115 впервые выявленных в 2017 г. в Москве больных туберкулезом, 360 больных туберкулезом с МЛУ МБТ (когорта 2013–2014 гг.), результаты лечения с применением новых схем химиотерапии туберкулеза (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин) у 36 больных, эффективность и безопасность хирургических методов у 192 пациентов.

Результаты. Применение новых индивидуализированных схем противотуберкулезной химиотерапии у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез с МЛУ МБТ позволило достоверно увеличить эффективность лечения. Доказано, что хирургическое вмешательство в сочетании с современными схемами химиотерапии у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез с МЛУ МБТ является эффективным и безопасным, способствует улучшению результатов лечения данной категории больных.

Заключение. Слияние двух глобальных проблем коинфекции ВИЧ/туберкулез и МЛУ МБТ значительно препятствует прекращению эпидемии туберкулеза в мире. В то же время успехи в разработке и внедрении новых противотуберкулезных препаратов и методов оперативного лечения создают надежду на существенный прогресс в разрешении этой ситуации.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция ВИЧ/туберкулез, широкая лекарственная устойчивость возбудителя, химиотерапия.

Для цитирования: Синицын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М. и др. Лечение туберкулеза в современных условиях. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 86–94. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000762

The treatment of tuberculosis under current conditions

M.V. Sinitsyn, M.V. Kalinina, E.M. Belilovskiy, A.S. Galstyan, M.N. Reshetnikov, D.V. Plotkin

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

Aim. Study of the current state of problems of treatment of patients with tuberculosis based on literature data and their own experience.

Materials and methods. In the Russian Federation, the number and proportion of patients with co-infection with HIV/tuberculosis continues to increase against the background of improvement in the main epidemiological indicators for tuberculosis. In 2017, 20.9% of newly diagnosed tuberculosis patients had HIV infection. The combination of the two infections significantly complicates the further improvement of the situation with tuberculosis, and the appearance of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* sometimes completely neutralizes the results of chemotherapy. The article describes the schemes of modern tuberculosis chemotherapy taking into account HIV/tuberculosis co-infection, as well as MDR in combination with surgical treatment methods, as well as analyzes the data of epidemiological monitoring of treatment of 1115 tuberculosis patients newly diagnosed in 2017 in Moscow, 360 tuberculosis patients with MDR MBT (cohort 2013–2014), the results of treatment with the use of new chemotherapy regimens for tuberculosis (bedaquiline, linezolid, moxifloxacin) in 36 patients, the effectiveness and safety of surgical methods in 192 patients.

Results. The application of new individualized anti-TB chemotherapy schedules in patients with HIV co-infection/tuberculosis with MDR-MBT has allowed to improve the treatment efficacy. The surgical intervention combined with modern chemotherapy regimens in patients with HIV/tuberculosis co-infection with MDR MBT has been proved to be effective and safe, contributes to the improving the results of treatment for this category of patients.

Conclusion. The confluence of two global problems of co-infection HIV/TB and MDR TB, significantly prevents from the end of the tuberculosis epidemic in the world. At the same time, advances in the development and implementation of new anti-TB drugs and surgical treatment methods give hope for significant progress for resolving this situation.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, HIV/tuberculosis co-infection, multidrug-resistant tuberculosis, chemotherapy.

For citation: Sinitsyn M.V., Kalinina M.V., Belilovskiy E.M., et al. The treatment of tuberculosis under current conditions. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 86–94. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000762

АРТ – антиретровирусная терапия
ДИ – доверительный интервал
КТ – компьютерная томография
МБТ – микобактерия туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ПАСК – парааминосалициловая кислота
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

Введение

Распространение инфекционных заболеваний оказывает значительное влияние не только на здоровье населения, но и

на экономическое благополучие стран и целых континентов. Туберкулез сопровождает историю человечества на протяжении многих сотен лет, и до настоящего времени не удается его искоренить, несмотря на прогресс в лечении многих бо-

лезней с известным инфекционным агентом. Ежегодно туберкулезом в мире заболевают около 10 млн человек и около 1,5 млн умирают, включая не менее 250–300 тыс. ВИЧ-инфицированных лиц. Среди причин смерти от инфекционных заболеваний туберкулез по-прежнему остается на лидирующей позиции [1].

В Российской Федерации наблюдается значительное улучшение эпидемиологической картины. Так, заболеваемость туберкулезом за 10 лет, с 2009 по 2018 г., снизилась на 46,2% – с 82,6 до 44,4 на 100 тыс. населения, распространенность на 45,1% – с 185,1 до 101,6 на 100 тыс., смертность в 2,8 раза – с 16,8 до 5,9. Туберкулезом в основном болевают представители групп риска, люди с нарушениями иммунного ответа, в первую очередь ВИЧ-инфицированные. Среди впервые выявленных больных туберкулезом доля инфицированных ВИЧ ежегодно увеличивается (за период с 2012 г. в 2,2 раза), и в 2018 г. составила 23,1%. В РФ продолжается неуклонный рост коинфицированных пациентов, в 2018 г. их насчитывалось 30 864 человека. Показатель заболеваемости коинфекцией ВИЧ/туберкулез достиг 13,4 на 100 тыс. Доля ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных туберкулезом увеличилась на 23,1% [2–5].

На фоне ВИЧ-инфекции течение туберкулеза характеризуется склонностью к генерализации процесса, множественным поражением органов и систем. Статистические формы не дают полного представления о реальном числе больных внегочным туберкулезом, его доля в общей структуре заболеваемости не превышает 2–4% как в Москве, так и в России в целом. По данным мониторинга туберкулеза Москвы среди больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез внегочные формы встречаются в 41,3% [6].

Современные эпидемиологические закономерности, особенности распространения и течения туберкулеза, в том числе связанные с ВИЧ-инфекцией, определяют неизбежные проблемы в его лечении. Изучение истории применения различных методов, направленных на лечение туберкулеза, выявляет сложный тернистый путь, связанный в основном с особенностями возбудителя туберкулеза.

Цель исследования – изучение современного состояния проблем проведения лечения больным туберкулезом на основе данных литературы и собственного опыта.

Материалы и методы

Подверглись анализу наиболее актуальные опубликованные исследовательские работы за последние 5 лет, статьи, позволяющие определить исторические составляющие проблемы, клинические рекомендации, руководства профессиональных врачебных сообществ. Данные эпидемиологического мониторинга о лечении 1115 впервые выявленных в 2017 г. в Москве больных туберкулезом, 360 больных туберкулезом с множественной лекарствен-

ной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза – МБТ (когорта 2013–2014 гг.). Результаты лечения с применением новых схем химиотерапии туберкулеза (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин) оценены у 36 больных. Эффективность и безопасность хирургических методов – у 192 пациентов. Методы исследования: эпидемиологический, клинический, аналитический, экспертный и статистический.

Результаты

До середины XX в. действенных антибактериальных средств против туберкулеза не существовало, лечение основывалось на климатотерапии, лечебном питании и охранительном режиме и весьма рискованных хирургических методах [7–10]. После открытия в США З. Ваксманом и А. Шатцом в 1943 г. стрептомицина началась эра химиотерапии туберкулеза, появилась возможность излечения больных туберкулезом. Однако первые успехи быстро нивелировались появлением и распространением устойчивости МБТ к этому препарату. Вскоре в Швеции К.-Г. Росдалем синтезирована парааминосалициловая кислота (ПАСК), идею подал датский врач Й. Леманн, который впервые применил комбинацию стрептомицина и ПАСК для преодоления резистентности МБТ [11]. Наступило время поиска новых противотуберкулезных средств, разработаны основные принципы химиотерапии туберкулеза, предложены стандартные схемы лечения [12–14]. Дальнейшее изобретение и промышленный синтез рифампицина привели к изменению режимов химиотерапии, ее эффективность стала достаточно высока, распространение туберкулезной инфекции во многих странах к концу 1980-х годов оказалось минимальным, и казалось, глобальная победа над этим грозным заболеванием уже «не за горами» [14–16].

В это же время появились первые случаи ВИЧ-инфекции, и в скором времени это ранее неизвестное заболевание быстро распространилось по всей планете [17, 18]. Отсутствие иммунологического барьера у больных ВИЧ-инфекцией, ранее инфицированных МБТ, способствует переходу латентной формы туберкулеза в активную, а также быстрому заболеванию туберкулезом при новом инфицировании [19, 20]. Поражение значительной части населения ВИЧ-инфекцией отодвинуло перспективы ликвидации туберкулеза на многие десятилетия и до настоящего времени остается одной из основных причин, противостоящих улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу в мире [21, 22]. Необходимо упомянуть о диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, которая, безусловно, базируется на классических критериях постановки диагноза, однако имеет свои особенности [23–25]. Определение возбудителя микробиологическими методами или его ДНК молекулярно-генетическими – основополагающий диагностический критерий [26, 27]. Однако бактериовыделение у инфицированных ВИЧ больных туберкулезом встречается реже ввиду нетипичности протекания туберкулеза на фоне иммуносупрессии и, соответственно, отсутствия полостей распада в легочной ткани, лимфогематогенного распространения МБТ с формированием внегочных локализаций туберкулеза или генерализации заболевания.

Сведения об авторах:

Синицын Михаил Валерьевич – д.м.н., зам. дир. по научной и организационно-методической работе. ORCID: 0000-0001-8951-5219

Калинина Марина Валерьевна – к.м.н., ст. науч. сотр., доц., врач-фтизиатр туберкулезного хирургического отд-ния. ORCID: 0000-0001-5327-496X

Белиловский Евгений Михайлович – к.м.н., зав. отд. эпидемиологического мониторинга туберкулеза. ORCID: 0000-0002-3456-3069

Галстян Армине Сергеевна – врач-фтизиатр, зав. туберкулезным легочным отд-нием №1. ORCID: 0000-0002-9893-0841

Плоткин Дмитрий Владимирович – к.м.н., доц., врач-хирург туберкулезного хирургического отд-ния. ORCID: 0000-0002-6659-7888

Контактная информация:

Решетников Михаил Николаевич – к.м.н., врач-хирург туберкулезного хирургического отд-ния. Тел.: +7(910)481-62-07; +7(499)268-66-00; e-mail: taxol@bk.ru; ORCID: 0000-0002-4418-4601

К методам диагностики присоединяются лучевые, а также тесты иммунодиагностики, способные выявить наличие туберкулезной инфекции (туберкулиновая кожная проба, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, тесты, основанные на фиксации интерферона γ , выделяемого сенсibilизированными клетками, – IGRA-тесты) [24, 28–34]. Особую проблему составляет необходимость дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных микобактериозов, которая становится возможной только после видовой идентификации возбудителя [32–34].

Развитие лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза значительно ухудшает результаты химиотерапии, в случаях МЛУ (как минимум к двум основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину) эффективность лечения едва превышает 50% [1, 35]. Первые случаи массового заболевания туберкулезом с МЛУ МБТ произошли в США в конце 1980-х – начале 1990-х годов. Эти «вспышки» лекарственно-устойчивого туберкулеза поражали в основном больных ВИЧ-инфекцией, находившихся в больницах или тюрьмах [36]. Затем похожие инциденты зарегистрированы и в других странах [37]. Указанные факты позволили в дальнейшем говорить об опасности двойной эпидемии ВИЧ/туберкулез [22, 38]. В современных условиях две глобальные проблемы не позволяют добиться существенного прогресса в лечении туберкулеза – это ВИЧ-инфекция и МЛУ возбудителя [39]. Возникают актуальные вопросы по проведению химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной устойчивости возбудителя, сочетания туберкулеза с другими инфекционными заболеваниями и наличия сопутствующих патологических состояний, не решены проблемы назначения лекарств с целью профилактики заболевания [40, 41].

Основой лечения туберкулеза любых локализаций является довольно длительная комбинированная химиотерапия, которая имеет свои особенности в зависимости от наличия бактериовыделения у пациента, клинической картины заболевания и лекарственной чувствительности возбудителя. Для удобства практического применения, контроля за лечением и учетом лекарственных средств во фтизиатрии используется термин «режим химиотерапии», под которым подразумеваются определенная комбинация противотуберкулезных препаратов, их дозировки и сроки лечения.

В настоящее время существует 5 режимов химиотерапии: режим I назначается больным туберкулезом с бактериовыделением при отсутствии устойчивости МБТ, II – при устойчивости к изониазиду или полирезистентности к противотуберкулезным препаратам, кроме комбинации изониазида и рифампицина, III – пациентам без бактериовыделения, IV – при МЛУ к изониазиду в сочетании с рифампицином (МЛУ), V – при МЛУ с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам. [42]. Химиотерапия туберкулеза подразделяется на 2 фазы: интенсивной терапии – направлена на подавление популяции МБТ и ликвидацию симптомов заболевания, фаза продолжения лечения для полной ликвидации МБТ и выздоровление больного. Лекарственные препараты, используемые для лечения туберкулеза, принято подразделять на основные и резервные, которые применяются для лечения больных с лекарственной устойчивостью МБТ.

В последние годы отмечается значительный прогресс в химиотерапии туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ, Всемирная организация здравоохранения с 2019 г. рекомендует значительно пересмотреть сложившиеся соотношения и выделять 3 группы

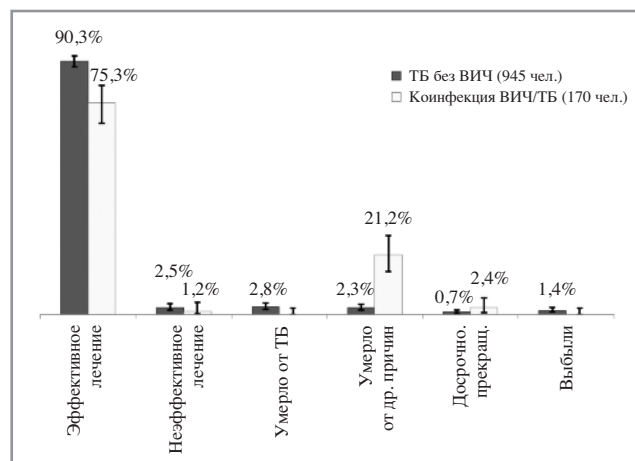


Рис. 1. Результаты химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом, % (n=1115).

препаратов для лечения больных с МЛУ возбудителя в зависимости от их эффективности: группа А – фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), беклаксил и линезолид как наиболее эффективные включаются во все схемы; группа В – клофазимин и циклосерин (теризидон) рекомендуются в качестве препаратов 2-й линии; группа С – включает препараты, которые могут использоваться для дополнения групп А и В [43, 44].

Химиотерапия туберкулеза длится от 6 мес при отсутствии устойчивости возбудителя до 20–24 мес при наличии МЛУ МБТ, срок лечения может быть продлен по решению врачебной комиссии. Выбор конкретного режима химиотерапии у больных туберкулезом зависит от многих факторов. При назначении лечения больным туберкулезом в сочетании с другими конкурирующими заболеваниями, кроме данных о лекарственной устойчивости МБТ и распространенности процесса, необходимо учитывать течение и особенности этих патологических состояний [45].

Особым врачебным искусством является лечение больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Важной составляющей успеха является своевременное и обоснованное назначение антиретровирусной терапии (АРТ). Однако во всех случаях химиотерапия туберкулеза приоритетна, т.е. начинать лечение следует с назначения противотуберкулезных препаратов. АРТ следует присоединять только по назначению врача-инфекциониста. При крайне низких показателях иммунной защиты, число CD4+ лимфоцитов менее 50 кл/мкл, в течение первых 2 нед противотуберкулезной химиотерапии при уровне CD4+ лимфоцитов более 50 кл/мкл срок назначения АРТ может быть увеличен до 8 нед от момента начала лечения [42, 46].

В Москве изучалась эффективность курсов химиотерапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез и больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Выполнена оценка результатов лечения 1115 впервые выявленных в 2018 г. больных туберкулезом без МЛУ МБТ. Установлено, что у впервые выявленных больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией отмечается достоверно более низкая эффективность лечения, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции: 75,3 и 90,3% ($p<0,01$). Больные коинфекцией ВИЧ/ТБ, по сравнению с неинфицированными ВИЧ, значительно чаще умирали – 21,2% против 5,1% ($p<0,01$). А также существенно чаще досрочно прекращали курс лечения: 2,4% против 0,7% ($p<0,05$); рис. 1.

Отдельно изучена эффективность лечения 360 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, из которых у 61 установлена

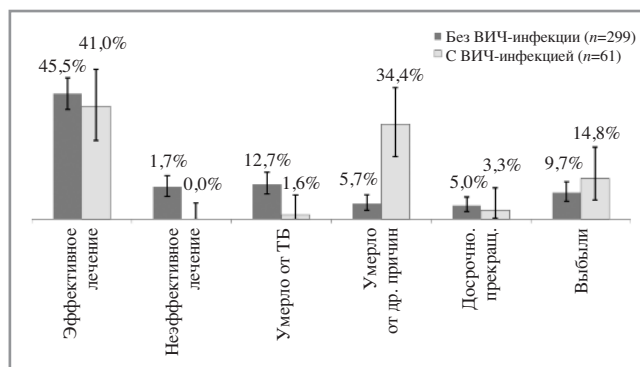


Рис. 2. Результаты химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ в зависимости от ВИЧ-статуса, % (n=360).

ВИЧ-инфекция и у 299 зафиксирован туберкулез без ВИЧ-инфекции (когорта сформирована из больных, начавших лечение в 2013–2014 гг. и завершивших в 2016–2017 гг.); **рис. 2.** Результаты показали отсутствие достоверной разницы в эффективности курсов лечения между двумя группами больных туберкулезом с МЛУ МБТ – 41,0 и 45,5% ($p>0,05$). Полученный результат связан с отбором на длительный курс противотуберкулезной химиотерапии больных с высокой приверженностью лечению. Орывов от лечения наблюдали немного, примерно 3,3–5,0% в двух группах. Неэффективное лечение отмечено у 35 (11,7%) больных туберкулезом с отрицательным ВИЧ-статусом, среди больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез такой исход не зафиксирован ни у одного пациента. Это связано с тем, что при неэффективности лечения за продолжительный срок химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ больные этой группы умирали от прогрессирования как ВИЧ-инфекции, так и туберкулеза (1,6%). Соответственно, доля умерших лиц вне зависимости от причины смерти практически в 2 раза выше среди пациентов с ВИЧ-инфекцией: 36,0% против 18,4% больных без ВИЧ-инфекции ($p<0,01$).

Принципиально важным аспектом в лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц является проведение АРТ. Исходя из собственного опыта, при уровне CD4+ лимфоцитов выше 350 кл/мкл начало АРТ возможно отложить до окончания фазы интенсивной химиотерапии, при отсутствии других показаний к ее назначению. Низкий иммунный статус, при котором уровень CD4+ лимфоцитов ниже 350 кл/мкл, в сочетании с туберкулезом является абсолютным показанием к проведению АРТ. Начинать прием антиретровирусных препаратов следует после полной адаптации больного к противотуберкулезной химиотерапии. Возможно и более раннее присоединение АРТ при наличии других показаний кроме туберкулеза, как правило, это жизнеугрожающее прогрессирование других вторичных заболеваний. В такой ситуации АРТ необходимо присоединять через 2–4 нед после начала лечения туберкулеза. Следует отметить, что риск развития синдрома восстановления иммунитета при таком назначении крайне высокий, протекает он тяжело, требует коррекции или отмены как антиретровирусных, так и противотуберкулезных препаратов. В любом случае решение о присоединении АРТ требует взвешенного обоснованного совместного решения инфекциониста и фтизиатра.

В настоящее время в Москве для лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез внедрены новые режимы химиотерапии туберкулеза с применением наиболее эффективных

препаратов, а также хирургические методы. Внедрение новых лекарственных схем лечения с включением бедаквилина, линезолида и моксифлоксацина привело к повышению эффективности курсов химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ, в том числе у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Указанная схема, дополненная тремя другими препаратами, к которым сохранена чувствительность возбудителя, назначена 36 больным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Бактериовыделение отмечалось у всех 36 больных: МЛУ МБТ у 12 (33,3%) и у 24 (66,7%) широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ. Полости распада в легочной ткани определялись у 8 (22,2%) пациентов. Завершили лечение 32 (88,9%) пациента, 4 (11,1%) – прервали курс, из них у 1 отмечали удлинение интервала QT на электрокардиограмме, 3 самостоятельно прекратили прием препаратов.

Эффективность лечения превысила показатели, полученные в когортных исследованиях, и составила по прекращению бактериовыделения 78,1%, по закрытию полостей распада – 62,5%, летальных исходов не наблюдалось. Отрицательного влияния проводимой противотуберкулезной терапии на течение ВИЧ-инфекции не отмечалось, переносимость АРТ удовлетворительная.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Ч., 42 года, ВИЧ-инфекция с 2013 г., в МГЦ СПИД не обращался, АРТ не получал. Госпитализирован по скорой помощи в городскую больницу общего профиля, где установлен диагноз туберкулеза. Переведен для лечения в Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом.

Клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, 4В стадия, фаза прогрессирования вне АРТ. Генерализованный туберкулез: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, правого главного, промежуточного и среднедолевого бронхов, диссеминированный туберкулез легких, правосторонний экссудативный плеврит, туберкулез внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, туберкулез периферических лимфатических узлов, МБТ+, ШЛУ, распространенный висцеральный кандидоз, манифестная цитомегаловирусная инфекция, хронический вирусный гепатит С, наркомания. Уровень CD4+ лимфоцитов 186 кл/мкл, вирусная нагрузка более 1 млн копий/мл, в мокроте ДНК МБТ с лекарственной устойчивостью к рифампицину. Начата противотуберкулезная химиотерапия по IV режиму. Переносимость лечения неудовлетворительная (гепатотоксическая реакция). При рентгенологическом обследовании отмечено объемное уменьшение правого легкого, в верхней доле на фоне фиброза полость распада размером 3,8×2,2 см с толстыми неровными стенками, очаги диссеминации в обоих легких (**рис. 3**). В течение первого месяца лечения отрицательная клиническая динамика, получен результат посева мокроты, выявлена ШЛУ МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, канамицину, каприомицину, офлоксацину. Назначен V режим химиотерапии с включением линезолида, бедаквилина, азитромицина, моксифлоксацина, протионамида, теризидона, этамбутола. Через 2 мес лечения присоединена АРТ. Через 6 мес терапии по новому режиму отмечены прекращение бактериовыделения и выраженная положительная клинико-рентгенологическая динамика (**рис. 4**). Больной выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях, в последующем в течение 2 лет рецидива туберкулеза не отмечено. Данное наблюдение показывает возможность эффективного лечения больного

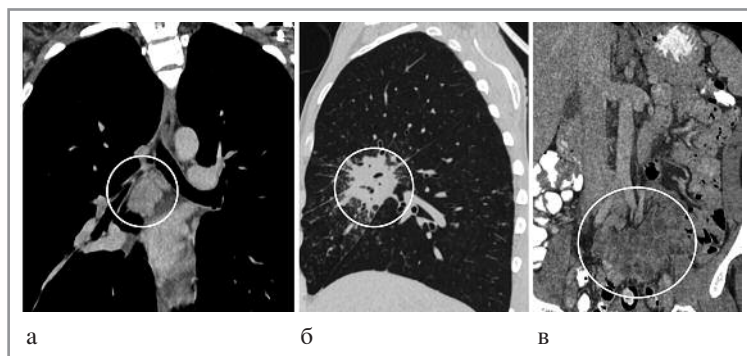


Рис. 3. КТ-исследование до лечения: а – увеличенные казеифицированные внутригрудные лимфатические узлы; б – перибронхиальная инфильтрация и лимфогенная диссеминация легочной ткани; в – увеличенные казеифицированные внутрибрюшные лимфатические узлы.

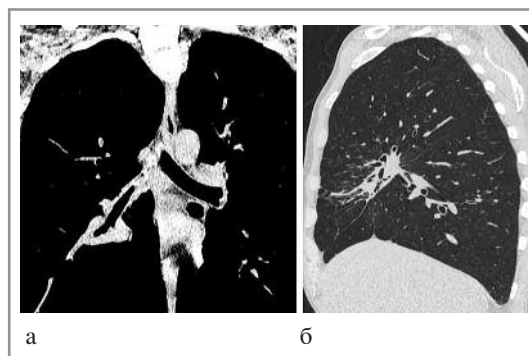


Рис. 4. КТ-исследование через 6 мес лечения: а – регресс изменений во внутригрудных лимфатических узлах; б – рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в легочной ткани.

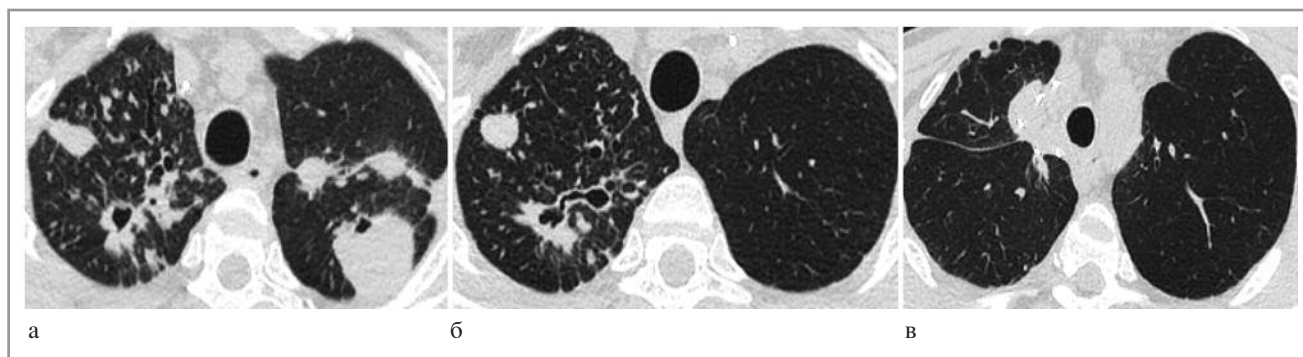


Рис. 5. КТ-исследование: а – до операции; б – после верхней лобэктомии слева; в – после верхней лобэктомии справа.

коинфекцией ВИЧ/туберкулез с использованием новых режимов химиотерапии.

Таким образом, проведенное исследование показало более низкие результаты курса химиотерапии у больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции. Применение новых индивидуализированных схем противотуберкулезной химиотерапии у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез с МЛУ МБТ позволило увеличить эффективность лечения.

В ряде случаев при недостаточной эффективности химиотерапии туберкулеза приходится прибегать к хирургическим методам лечения. В основном сейчас применяются различные резекционные операции, при отдельных показаниях – коллапсхирургические методы. С этой целью нами изучены результаты 69 операций у 67 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, выполненных по поводу туберкулеза. Оценку эффективности и безопасности хирургического лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией провели в сравнении с результатами подобных 133 операций, выполненных 125 больным туберкулезом без ВИЧ-инфекции в том же хирургическом отделении. Установлено, что в послеоперационном периоде у больных сочетанной ВИЧ/туберкулез-инфекцией из 69 выполненных операций осложненное течение наблюдали в 6 (8,7%) случаях (95% доверительный интервал – ДИ 3,3–18,0). Нагноение операционных ран зафиксировано у 2 больных, внутриплевральное кровотечение – у 2 (выполнена реторакотомия), пострезекционная эмпиема также у 2 больных с МЛУ МБТ (в одном случае потребовалось длительное дренирование, в другом – последующая торакотомия пластика остаточной полости). Среди больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции

после 133 операций осложнения развились у 10 (7,5%) пациентов (95% ДИ 3,7–13,4). Изучен иммунный статус у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, подвергнутых оперативным вмешательствам. Установлено, что из 67 больных у 29,9% (95% ДИ 19,2–42,3) отмечено увеличение уровня CD4+ лимфоцитов после операции, у 17,9% (95% ДИ 9,6–29,1) – снижение, у 52,2% (95% ДИ 39,7–64,6) значимого изменения не выявлено.

Таким образом, достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений между больными сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез и больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции не получено. У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, из 69 операций осложненное течение наблюдали после 6 (8,7%) [95% ДИ 3,3–18,0]. А у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции после 133 операций осложнения развились у 10 (7,5%) [95% ДИ 3,7–13,4]; $p > 0,05$. Установлено, что хирургические вмешательства по поводу туберкулеза оказывают значительное, но неоднозначное влияние на число CD4+ лимфоцитов. У 20 (29,9%) из 67 (95% ДИ 19,2–42,3) отмечено увеличение уровня CD4+ лимфоцитов после операции, у 12 (17,9%) [95% ДИ 9,6–29,1] – снижение, и у 35 (52,2%) [95% ДИ 39,7–64,6] значимого изменения не выявлено. Полученные данные показывают возможность проведения оперативных вмешательств у лиц с коинфекцией ВИЧ/туберкулез без значительного риска осложнений.

Клиническое наблюдение 2

Больной Р., 38 лет. Анамнез: ВИЧ-инфекция с 2012 г., АРТ не получал из-за достаточно высокого иммунного ста-

туса. Диссеминированный туберкулез легких выявлен в 2013 г., МБТ+, МЛУ (устойчивость к изониазиду, рифампицину, стрептомицину). Лечение по IV режиму химиотерапии на протяжении 18 мес с положительной клинико-рентгенологической динамикой, однако сформировались множественные туберкулемы верхних долей обоих легких с деструктивными изменениями. Поступил в 2014 г. для хирургического лечения. Иммунный статус: CD4+ лимфоциты 583 кл/мкл, вирусная нагрузка – 145 499 копий/мл (рис. 5, а). В течение месяца проведена интенсивная предоперационная подготовка с включением бедаквилина, линезолида и моксифлоксацина, затем выполнена этапная операция: сначала верхняя лобэктомия слева, затем через 4 нед справа (рис. 5, б, в). Послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольном обследовании отмечены изменения показателей иммунного статуса: CD4+ лимфоциты снизились до 203 кл/мкл, при этом вирусная нагрузка также уменьшилась до 34 492 копий/кл. Через 2 мес после операции пациенту развернута АРТ. При динамическом наблюдении в течение 5 лет после операции рецидива туберкулеза не отмечено, течение ВИЧ-инфекции стабильное на фоне АРТ.

Результаты демонстрируют эффективность и безопасность применения хирургических методов лечения в сочетании с современными режимами химиотерапии у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез с МЛУ МБТ, способствующих повышению эффективности лечения туберкулеза.

Обсуждение

Наличие лекарственной устойчивости МБТ определяет необходимость использования препаратов, относящихся к резервным, и мы вынуждены также прибегнуть к их назначению [47–49]. Особенность нашего исследования – проведение сравнения результатов лечения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом. Туберкулез на фоне иммуносупрессии любой этиологии преимущественно поражает лимфатическую систему вне зависимости от возраста пациента, а бактериовыделение у этих больных встречается реже и не может являться признаком распространенности поражения, как традиционно принято при легочных формах туберкулеза.

При назначении лечения учитывали возможное взаимодействие противотуберкулезных препаратов с другими лекарственными средствами, которые принимает пациент. Например, с антиретровирусными препаратами, кардиотропными, гормональными и так далее (усиливается токсичность, снижается эффективность, причем и тех и других). У ВИЧ-инфицированных пациентов с низким иммунным статусом может развиваться неспецифический воспалительный синдром восстановления иммунной системы (IRIS), который следует дифференцировать от прогрессирования туберкулеза. Также на фоне восстановления иммунитета могут появиться или «проявиться» признаки туберкулезного поражения внелегочной локализации (лимфатических узлов, органов брюшной полости, мочевой системы, центральной нервной системы). Диагноз «туберкулез органов дыхания» изменяется на «генерализованный туберкулез», который требует назначения расширенного режима лечения [46]. Исходя из наших наблюдений генерализация и распространенность туберкулезного процесса, даже при отсутствии бактериовыделения (соответственно и данных о лекарственной чувствительности), определяют необходимость назначения больным расширенных режимов химиотерапии с включением препаратов резерва. Прогрессирование ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и

С, интеркуррентных заболеваний, а также сопутствующая эндогенная и экзогенная интоксикация приводят к поражению многих органов и систем, что ограничивает возможность использования противотуберкулезных препаратов из-за наличия противопоказания и риска развития реакций непереносимости.

Локализация туберкулезного поражения в лимфатической системе, а также в паренхиматозных органах с формированием казеозно-некротических фокусов, лишенных кровотока, по нашему мнению, требует увеличения сроков химиотерапии. Мы учитывали, что перед назначением противотуберкулезной химиотерапии врач традиционно оценивает данные лучевых исследований органов дыхания. Однако развитие генерализованных форм туберкулеза при выраженном иммунодефиците (ВИЧ-инфекция, длительная иммуносупрессорная терапия) может достаточно длительное время протекать скрыто. Если оценка распространенности туберкулезного процесса ограничивается традиционным рентгенологическим исследованием органов грудной клетки, то внелегочные локализации оказываются невыявленными. Дополнительное выполнение больным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, головного мозга зачастую ведет к установлению новых локализаций туберкулеза, увеличению распространенности процесса, что также необходимо учитывать при проведении лечения [6, 50].

При отсутствии лекарственной устойчивости возбудителя и ограниченной распространенности процесса в пределах органов дыхания лечение проводят по I режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или аминогликозид). Если ВИЧ-инфицированный пациент не получал АРТ, то она назначается через 2–4 нед химиотерапии, после адаптации к ней по рекомендации инфекциониста.

Однако при развитии туберкулезного поражения центральной нервной системы, язвенном поражении желудочно-кишечного тракта, особенно после операций на органах брюшной полости по поводу осложнений туберкулеза, таких как перфорации туберкулезных язв, в течение нескольких недель пациент лишен возможности перорального приема противотуберкулезных препаратов. В этих случаях необходимо назначение индивидуализированных схем лечения, состоящих из препаратов в инъекционных формах: изониазид, рифампицин, аминогликозиды, фторхинолоны [51]. Использование ПАСК, даже парентерально, исключается. При язвенном поражении желудочно-кишечного тракта для формирования полноценной многокомпонентной схемы, а также при генерализации туберкулезного процесса в режим химиотерапии приходится включать: меропенемы, линезолид, азитромицин, амоксиклав, – иногда при отсутствии данных о возможной лекарственной устойчивости.

Мы можем с уверенностью заявить, что лечение туберкулеза в значительной степени требует персонализации и не может быть полностью стандартизировано, поэтому режимы и схемы химиотерапии туберкулеза обязательно утверждаются решением врачебной комиссии. В состав врачебной комиссии входят не только фтизиатры, но и пульмонологи, терапевты, хирурги, неврологи, инфекционисты, при необходимости другие специалисты. Неэффективная этиотропная химиотерапия, связанная с лекарственной устойчивостью МБТ или другими факторами, такими как непереносимость лечения или появление нежелательных реакций на препараты, а также развитие осложнений туберкулеза, в том числе

с внелегочной локализацией, в ряде случаев определяет необходимость хирургического лечения [52]. Полученные нами результаты принципиально не отличаются от ранее опубликованных данных, однако они подчеркивают их безопасность у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез [53, 54]. На период хирургического лечения продолжается или возобновляется (если отменена) фаза интенсивной химиотерапии [42, 55, 56]. На основании опыта отечественных и иностранных исследователей мы допускаем назначение патогенетической и адъювантной терапии больным туберкулезом, так как полагаем, что такой комплексный индивидуализированный подход приведет к улучшению результатов терапии [42, 57]. Также рекомендуется использование экстракорпоральных методов лечения, детоксикации и нутритивной поддержки. Важной составляющей эффективного лечения является полноценное лечебное питание [6].

Наше исследование и международный опыт обосновали применение новых схем лечения, которые позволяют сократить сроки терапии и повысить его эффективность. Препараты назначаются только после проведения тестирования на лекарственную чувствительность возбудителя туберкулеза, необходимо иметь достаточный запас лекарств и быть уверенным в понимании каждым пациентом необходимости завершения полного курса химиотерапии. Проводить его лучше под непосредственным наблюдением врача, т.е. лечение должно быть контролируемым. Необходимо осуществлять меры инфекционного контроля, отслеживание контактов лиц, изоляцию наиболее эпидемически опасных пациентов в стационаре [58, 59]. В Москве все больные, выделяющие МБТ, госпитализируются в обязательном по-

рядке и находятся в стационаре до момента прекращения бактериовыделения.

Заключение

Лечение туберкулеза в настоящее время, так же как десятилетия и сотни лет тому назад, представляет довольно серьезную и до конца не решенную проблему. Стандартные режимы химиотерапии у больных могут служить лишь предварительными ориентирами для начала лечения, а проведение адекватного полноценного лечения, способного излечить больного от туберкулеза, требует значительной персонификации. Слияние двух глобальных проблем коинфекции ВИЧ/туберкулез и МЛУ МБТ значительно препятствует прекращению эпидемии туберкулеза в мире. В то же время успехи в разработке и внедрении новых противотуберкулезных препаратов создают надежду на существенный прогресс в разрешении этой ситуации.

В первую очередь усилия медицинского сообщества в решении проблемы туберкулеза необходимо направить на разработку комплекса мер по раннему выявлению туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, быстрых методов детекции возбудителя, повышению доступности специализированной диагностической и лечебной медицинской помощи для всего населения. При своевременном начале химиотерапии, применении персонифицированных подходов к назначению лекарств эффективность лечения туберкулеза весьма высока и дает надежду на дальнейшее улучшение эпидемической обстановки в России и мире.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva, 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Социально значимые заболевания населения России в 2018 году. Статистические материалы. Минздрав РФ, 2019 [Sotsial'no znachimye zabolevaniya naseleniya Rossii v 2018 godu (Statisticheskie materialy). Minzdrav RF, 2019 (In Russ.)]. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>
- Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России, 2018. ЦНИИОИЗ Минздрава РФ, 2019 [Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii, 2018. TsNIOIZ Minzdrava RF, 2019 (In Russ.)]. https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituatsiya.pdf
- Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2018. Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. М.: МНПЦБТ, 2019 [Protivotuberkuleznaya rabota v gorode Moskve. Analiticheskii obzor statisticheskikh pokazatelei po tuberkulezu, 2018. Pod red. EM Bogorodskoi, VI Litvinova, EM Belilovskogo. Moscow: MNPTsBT, 2019 (In Russ.)].
- ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения. Под ред. С.А. Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017 [TB/VICH v Rossiiskoi Federatsii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavlenii i rezul'taty lecheniya. Pod red. SA Sterlikova. Moscow: RIO TsNIOIZ, 2017 (In Russ.)].
- Синецын М.В., Белиловский Е.М., Соколова И.А. и др. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):19-25. [Sinitsyn MV, Belilovskiy EM, Sokolina IA, et al. Extrapulmonary tuberculosis in HIV Patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(11):19-25 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25
- Sacula A. Carlo Forlanini, inventor of artificial pneumothorax for treatment of pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1983;38:326-32. doi: 10.1136/thx.38.5.326
- Jacobaeus HV. Ur die Moglichkeit die Zystoskopie bei Untersuchung seroser Hohlungen anzuwenden. *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1910;57:2090-2.
- Ghai SN. Extra pleural pneumonolysis with or without plombage in thoracoplasty failures: review of 21 cases. *Indian J Tuberc*. 1958;5(3):122-9.
- Tiberi S, Torrico MM, Rahman A, et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Brasileiro Pneumologia*. 2019;45(2):e20180324. doi: 10.1590/1806-3713/e20180324
- McDermott W, Muschenheim C, Hadley SD. Streptomycin in the treatment of tuberculosis in humans. *J Clin Invest*. 1947;26(6):1190.
- Рабухин А.Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых. М.: Медицина, 1976 [Rabukhin AE. Respiratory tuberculosis in adults. Moscow: Meditsina, 1976 (In Russ.)].
- Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. М.: Медицина, 1980 [Khomenko AG. Chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Moscow: Meditsina, 1980 (In Russ.)].
- Iseman MD, Sbarbaro JA. Short-course chemotherapy of tuberculosis. Hail Britannia (and friends)! *Am Rev Respir Dis*. 1991;(4 Pt 1):697-8. doi: 10.1164/ajrcm/143.4_Pt_1.697
- Sensi P. History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983;5(Suppl. 3):S402-406. doi: 10.1093/clinids/5.supplement_3.s402
- Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Advances in Tuberculosis Research*. 1980;20:1-63.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. 1981. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45(34):729-33.
- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981;305(24):1425-31. doi: 10.1056/NEJM198112103052401

19. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.pub3
20. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.pub2
21. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1009-21. doi: 10.1001/archinte.163.9.1009
22. Varghese GM, Janardhanan J, Ralph R, Abraham OC. The Twin Epidemics of Tuberculosis and HIV. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:77-84. doi: 10.1007/s11908-012-0311-3
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
24. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):e32482. doi: 10.1371/journal.pone.0032482
25. Burmen B, Modi S, Cavanaugh JS, et al. Tuberculosis screening outcomes for newly diagnosed persons living with HIV, Nyanza Province, Kenya, 2009. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):79-84. doi: 10.5588/ijtld.15.0053
26. Зими́на В.Н., Микова О.Е., Варещкая Т.А. и др. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией при использовании современного алгоритма этиологической диагностики заболевания. *Инфекционные болезни*. 2018;16(1):28-34 [Zimina VN, Mikova OE, Varetzkaya TA, et al. Detection of mycobacterium tuberculosis in sputum of patients with HIV infection using a modern algorithm of etiological diagnosis of disease. *Infectious Diseases*. 2018;16(1):28-34 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2018-1-28-34
27. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J*. 2005;25(3):564-9. doi: 10.1183/09031936.05.00111304
28. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):46-58 [Slogotskaya LV, Sinitsyn MV, Kudlay DA. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):46-58 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58
29. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2009;48(7):954-62. doi: 10.1086/597351
30. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. World Health Organization, Geneva 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf?ua=1>
31. Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Колчин Д.В. и др. Трудности и ошибки диагностики абдоминального туберкулеза в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):16-9 [Savonenkova LN, Ruzov VI, Kolchin DV, et al. Difficulties and mistakes in the diagnosis of abdominal tuberculosis in the practice of the general practitioner. *Therapeutic Archive*. 2019;91(11):16-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.11.000374
32. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Христуев А.С. и др. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(10):47-52 [Panteleev AM, Nikulina OV, Khristusev AS, et al. Differential diagnostics of tuberculosis and mycobacteriosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(10):47-52 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-47-52
33. Синицын М.В., Скопин М.С., Решетников М.Н. и др. Дифференциальная диагностика лимфаденопатии брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(2):5-11 [Sinitsyn MV, Skopin MS, Reshetnikov MN, et al. Differential diagnostics of abdomen lymphadenopathy in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(2):5-11 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-5-11
34. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. М.: МНПЦБТ, 2008 [Litvinov VI, Makarova MV, Krasnova MA. Non-tuberculous mycobacteria. Moscow: MNPTsBT, 2008 (In Russ.)].
35. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603-62. doi: 10.1164/rccm.167.4.603
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multidrug-resistant tuberculosis outbreak on an HIV ward-Madrid, Spain, 1991-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45(16):330-3.
37. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. Под ред. И. Бастиан, Ф. Порталс. М.: Медицина и жизнь, 2003 [Multidrug-resistant tuberculosis. Pod red. I Bastian, F Portals. Moscow: Meditsina i zhizn', 2003 (In Russ.)].
38. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities, 2015 revision. World Health Organization, Geneva 2015. <http://www.who.int/tb/publications/monitoring-evaluation-collaborative-tb-hiv/en/>
39. Hermans SM, Zinyakatira N, Caldwell J, et al. High rates of recurrent TB disease: a population-level cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;ciaa470. doi: 10.1093/cid/ciaa470
40. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J*. 2012;39(4):807-19. doi: 10.1183/09031936.00203811
41. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1670-7. doi: 10.1093/cid/cix208
42. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Минздрав РФ, 2020 [Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u vzroslykh. Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya "Rossiiskoe obshchestvo ftiziatrov". Minzdrav RF, 2020 (In Russ.)]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/943>
43. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization, Geneva 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>
44. Rapid communication: key changes to treatment of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, Geneva 2019. https://www.who.int/tb/publications/2019/WHO_RapidCommunicationMDR_TB2019.pdf?ua=1
45. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int J Infect Dis*. 2020;92(3):15-25. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.042
46. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):32-9. doi: 10.7326/M14-2979
47. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700387. doi: 10.1183/13993003.00387-2017
48. Calligaro G, Moodley L, Symons G, Dheda K. The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *J Thora Dis*. 2014;3(6):186-95. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.11
49. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2016;47(2):394-402. doi: 10.1183/13993003.01891-2015
50. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect*. 2009;59(3):167-87. doi: 10.1016/j.jinf.2009.06.011
51. Решетников М.Н., Скопин М.С., Синицын М.В. и др. Выбор хирургической тактики при перфоративных туберкулезных язвах кишечника у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(9):19-24 [Reshetnikov MN, Skopin MS, Sinitsyn MV, et al. The choice of surgical tactics in perforated tuberculous intestinal ulcers in HIV patients. *Tuberculosis Lung Dis*. 2017;95(9):19-24 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-19-24

52. Akkerman O, Aleksa A, Alffenaar JW, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. *Int J Infect Dis.* 2019;83:72-6. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036
53. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(1):6-16. doi: 10.5588/ijtld.12.0198
54. Kilani T, Boudaya MS, Zribi H, et al. Surgery for thoracic tuberculosis. *Revue de Pneumologie Clinique.* 2015;71(2-3):140-58. doi: 10.1016/j.pneumo.2014.03.005
55. Migliori GB, Ortmann J, Girardi E, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(5):780-2. doi: 10.3201/eid1305.070200
56. Prasad R, Singh A, Balasubramanian V, Gupta N. Extensively drug-resistant tuberculosis in India: Current evidence on diagnosis & management. *Indian J Med Res.* 2017;145(3):271-93. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_177_16
57. Rao M, Ippolito G, Mfinanga S, et al. Improving treatment outcomes for MDR-TB – Novel host-directed therapies and personalized medicine of the future. *Int J Infect Dis.* 2019;3:62-7. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.039
58. Lange C, Aarnoutse RE, Alffenaar JWC, et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(6):645-62. doi: 10.5588/ijtld.18.0622
59. Migliori GB, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Guiding principles to reduce tuberculosis transmission in the WHO European region. World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen 2018. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/377954/ic-principles-eng.pdf

Поступила 18.05.2020

Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы

Г.А. Игнатова¹, В.Н. Антонов¹, Е.А. Макарова¹, С.А. Кочеткова²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия

Аннотация

В статье приводятся данные о современных подходах к лечению пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (БА). Акцент делается на применении препарата дупилумаб, человеческого рекомбинантного моноклонального антитела к α -субединице рецептора интерлейкина (ИЛ)-4, ингибирующего передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13. Обобщены результаты основных рандомизированных клинических исследований DRI12544, QUEST и VENTURE, проведенных по препарату дупилумаб. Выставлены показания к использованию данного препарата на основании Федеральных клинических рекомендаций 2019 г. Приводятся клинические случаи с разными вариантами течения БА, в том числе на фоне обострения заболевания. Сделаны выводы, что использование препарата дупилумаб как средства выбора для лечения пациентов с тяжелой БА обосновано патогенетически, клинически и экономически.

Ключевые слова: тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма, таргетная терапия, дупилумаб.

Для цитирования: Игнатова Г.А., Антонов В.Н., Макарова Е.А., Кочеткова С.А. Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 95–99. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000718

Experience of using dupilumab in the treatment of severe asthma

G.L. Ignatova¹, V.N. Antonov¹, E.A. Makarova¹, S.A. Kochetkova²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital №3, Chelyabinsk, Russia

The article provides data on modern approaches to the treatment of patients with severe uncontrolled bronchial asthma with an emphasis on the use of dupilumab, a human recombinant monoclonal antibody to the alpha subunit of the interleukin (IL)-4 receptor, which inhibits signal transmission from both IL-4 and IL-13. The results of dupilumab pivotal randomized clinical trials DRI12544, QUEST and VENTURE are summarized. Indications for use of this medicinal product are listed in Federal Clinical Guidelines on the management of asthma (year of revision 2019). Clinical cases with various clinical course of bronchial asthma are described, including cases with frequent exacerbations. In conclusion, dupilumab could be a treatment of choice for the patients with severe bronchial asthma and it is reasonable from an economic, clinical and pathogenetic point of view.

Keywords: severe uncontrolled bronchial asthma, targeted therapy, dupilumab.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N., Makarova E.A., Kochetkova S.A. Experience of using dupilumab in the treatment of severe asthma Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 95–99. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000718

АД – артериальное давление
БА – бронхиальная астма
ГКС – глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела

ОФV₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

РФ – Российская Федерация
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
Ig – иммуноглобулин
SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом

В последние годы произошли серьезные изменения в лечении тяжелой астмы. Определены различные фенотипы и эндотипы астмы, произошли изменения в понимании патогенеза иммунного ответа, и появились новые варианты лечения [1]. К настоящему времени для лечения пациентов с бронхиальной астмой (БА) в Российской Федерации (РФ) зарегистрированы пять моноклональных антител: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб. В систематических обзорах показано, что эти препараты способны уменьшать обострения и способствовать значительному улучшению качества жизни пациентов [2]. Однако лечение биологическими препаратами не является успешным у всех пациентов и должно назначаться в строгом соответствии с действующими клиническими рекомендациями и дифференцированно, с учетом определения фенотипа и эндотипа заболевания.

Согласно определениям, фенотип – это определенные видимые характеристики индивидуума, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды [3]. Эндотип – подтип заболевания, который определяется отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом (например: эозинофильная, с преобладанием Т2-воспаления или не Т2-обусловленная) [2, 3]. Определение фенотипа и эндотипа диктуется современными подходами в лечении пациентов с тяжелой БА с точки зрения персонализированной медицины. Также это влияет и на выбор биологического препарата таргетной терапии.

Федеральные клинические рекомендации 2019 г. рекомендуют рассмотреть вопрос о терапии данной группой препаратов на 5-й ступени лечения БА, при отсутствии контроля после использования высоких доз ингаляционных кортикостероидов, тиотропиума бромидом или системных

глюкокортикостероидов (ГКС) [2]. Перед пульмонологом, занимающимся ведением больных тяжелой неконтролируемой астмой, встает трудная задача при выборе того или иного препарата.

В Челябинском областном пульмонологическом центре имеется опыт использования как анти-иммуноглобулин (Ig)E, так и анти-интерлейкин (ИЛ)-препаратов. С 2019 г. начали применять дупилумаб, человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к α -субъединице рецептора ИЛ-4, ингибирующего передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13. В РФ дупилумаб зарегистрирован под торговым наименованием Дупиксент®. Клинические исследования DRI12544, QUEST и VENTURE показали снижение частоты тяжелых обострений, приводящих к госпитализации и/или посещениям отделений неотложной помощи при применении дупилумаба для дополнительной поддерживающей терапии БА. Препарат назначается пациентам в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом БА (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 клеток/мкл) или у пациентов с гормонозависимой БА, получающих пероральные ГКС (независимо от числа эозинофилов в периферической крови) [2]. Данное обстоятельство значительно расширяет возможности для использования этого препарата у более широкого круга больных.

ИЛ-4 и ИЛ-13 вносят значительный вклад в Т2-воспаление при астме (см. рисунок на цветной вклейке). ИЛ-4 вызывает переключение синтеза антител на продукцию изотипа IgE, что в дальнейшем может приводить к сенсибилизации к аллергенам. Этот цитокин, имеющий молекулярную массу 15–20 кДа, продуцируется Th2-клетками и является фактором дифференцировки для Т- и В-клеток. Наиболее выраженный эффект ИЛ-4 оказывает на регуляцию образования других цитокинов посредством участия в многочисленных биологических процессах, таких как иммунный ответ и воспалительные реакции. ИЛ-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных ИЛ-1 β , -6, -8, -12, фактора некроза опухоли α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Кроме того, ИЛ-4 служит кофактором пролиферации неактивных В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG4. Известна способность ИЛ-4 генерировать активность лимфокин-активированных киллеров и усиливать противоопухолевую активность макрофагов. Дисрегуляция секреции ИЛ-4 является ключевой в развитии аллергических реакций, в частности при БА и атопическом дерматите. Увеличение синтеза IgE в ответ на стимуляцию ИЛ-4 приводит к усилению IgE-стимулированного синтеза цитокинов тучными клетками, способными вырабатывать ИЛ-4–6 [4].

ИЛ-13 оказывает многочисленные и значительные эффекты на дыхательные пути, поскольку стимулирует выработку мокроты бокаловидными клетками, способствует ремоделированию бронхов и влияет на сократительную способность гладкой мускулатуры респираторного тракта. ИЛ-13 также действует непосредственно на эпителиоциты для выработки FeNO. Наконец, ИЛ-13 играет важную роль в стимулировании молекул сосудистой адгезии для прямой

миграции эозинофилов. ИЛ-13 является белком, который продуцируется преимущественно в негликозилированной форме активированными Т-клетками и мастоцитами. Функции ИЛ-13 подобны биологической активности ИЛ-4. Он является мощным модулятором активности моноцитов и В-клеток, но, в отличие от ИЛ-4, не имеет прямого биологического влияния на Т-клетки [5].

Таким образом, применение дупилумаба как ингибитора передачи сигнала от ИЛ-4 и ИЛ-13 обосновано патогенетически и имеет достаточную доказательную базу [2, 4–6].

Приводим примеры применения дупилумаба при разных клинических ситуациях в реальной практике.

Клинический пример 1. Пациентка Д.Л.С. 1946 года рождения (72 года). Обратилась в пульмонологический центр при ГБУЗ ОКБ №3 г. Челябинска 21.10.2019 с жалобами на приступы удушья более 3 раз в день, свистящее дыхание, одышку при минимальной физической нагрузке, ограничение физической активности. Из анамнеза заболевания: диагноз БА впервые выставлен в 2008 г., наблюдалась у терапевта по месту жительства. Базисная терапия: будесонид/формотерол 400/12 мкг 1 доза 2 раза в день, тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг 2 раза в день и ипратропия бромид/фенотерол «по требованию». В течение последних 12 мес перенесла 3 эпизода обострения БА, с госпитализацией (принимала стероиды); 3 внебольничных пневмонии с госпитализацией. Контакт с профессиональными вредностями отрицает. Аллергологом выявлена бытовая сенсибилизация. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь. **Объективные данные:** рост 169 см, масса тела 96 кг, индекс массы тела (ИМТ) 33,61 кг/м². Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Грудная клетка нормостеническая. Перкуторный звук легочный. При аускультации дыхание ослабленное, рассеянные сухие хрипы, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. Тоны сердца глухие, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 87 уд/мин, артериальное давление (АД) 121/79 мм рт. ст. Количество эозинофилов в периферической крови – 220 клеток/мкл.

Пациентке 12.11.2019 сделана инъекция препарата Дупиксент® подкожно, 600 мг (начальная доза – 2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг подкожно каждые 2 нед. Основные данные обследования на момент обращения, через 2 нед после инъекции и в течение 16 нед наблюдения представлены в табл. 1.

Через 2 нед после первой инъекции дупилумаба отмечалась выраженная положительная клиническая и функциональная динамика. В 2 раза произошло снижение показателя теста ACQ-5 – с 5 баллов до 2,4. Наиболее показательные значения функции внешнего дыхания: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличился с 40,2 до 83% от должного значения. Пациентка отмечала значительное улучшение субъективной симптоматики.

К 16-й неделе наблюдения пациентке выполнено 10 инъекций препарата. В динамике наблюдения за 4 мес ACQ-5 тест снизился до 0,6, т.е. соответствовал полному контролю за симптомами БА. Показатели функции внешнего дыхания также оставались на уровне показателей, близких к нормальным. Переносимость хорошая, побочных эффектов зарегистрировано не было, в том числе и постинъекционных.

Сведения об авторах:

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Макарова Евгения Андреевна – аспирант каф. терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-6182-069X

Кочеткова Светлана Александровна – зав. пульмонологическим отделением №2 ГБУЗ ОКБ №3

Контактная информация:

Антонов Владимир Николаевич – д.м.н., доц. каф. терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

Таблица 1. Основные данные обследования пациентки Д.А.С., 72 года

Показатели	12.11.2019	26.11.2019	25.03.2020
Количество дневных приступов БА, <i>n</i>	6	2	1
Количество ночных приступов БА, <i>n</i>	3	1	0
Число доз препаратов для неотложной терапии, <i>n</i>	До 10	4	1
Ограничение физической активности, выраженность	+++	++	+
SpO ₂ , %	96	96	97
Одышка по mMRC, баллы	1	1	0–1
АСQ-5 тест, баллы	5	2,4	0,6
ОФВ ₁ , л (% от должного)	1,29 (40,2)	2,70 (83)	2,75 (85)
ФЖЕЛ, л (% от должного)	2,47 (58,1%)	3,88 (88%)	3,91 (90)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	68,9	70	71
Количество эозинофилов, кл/мкл	220	240	165
IgE, МЕ/мл	19	19	21

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: +++ – значительное, ++ – умеренное, + – слабое ограничение физической активности; SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 2. Основные данные обследования

Показатели	09.12.2019	23.12.2019	30.03.2020
Количество дневных приступов БА, <i>n</i>	Более 8	4	2
Количество ночных приступов БА, <i>n</i>	Более 3	2	0
Число доз препаратов для неотложной терапии, <i>n</i>	До 15	4–5	1–2
Суточная доза системных ГКС, мг	15	15	0
Ограничение физической активности, выраженность	+++	+++	+
SpO ₂ , %	90	95	95
Одышка по mMRC, баллы	4	2	2
АСQ-5 тест, баллы	5,8	3,2	1,5
ОФВ ₁ , л (% от должного)	1,31 (41,0)	1,7 (53)	2,27 (71)
ФЖЕЛ, л (% от должного)	2,62 (61,7)	3,15 (75)	3,15 (75)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	50	54	72
Количество эозинофилов, кл/мкл	156	221	124
IgE, МЕ/мл	112	111	98

У больной имеется положительный настрой на продолжение лечения, 100% комплаенс.

Клинический пример 2. Пациентка Р.Е.И. 1950 года рождения (69 лет). Обратилась в пульмонологический центр при ГБУЗ ОКБ №3 г. Челябинска 25.11.2019 с жалобами на приступы удушья более 8 раз в день, ночные приступы удушья более 3 за ночь, свистящее дыхание, одышку в покое, ограничение физической активности. Из анамнеза заболевания: наблюдалась с диагнозом БА с 1998 г., базисная терапия: преднизолон 15 мг/сут, будесонид/формотерол 160/4,5 мкг 2 ингаляции 2 раза в день, тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг 2 раза в день и ипратропия бромид/фенотерол «по требованию». В течение последних 12 мес перенесла 4 эпизода обострения БА с госпитализацией, в течение последнего месяца получала дексаметазон 8–16 мг внутривенно ежедневно. Направлена после осмотра на экстренную госпитализацию в пульмонологическое отделение. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 1-го типа, гипертоническая болезнь. Объективные данные: рост 171 см, масса тела 72 кг, ИМТ 24,62 кг/м². Кожные покровы чистые, бледные. Грудная клетка нормостеническая. Перкуторный звук – коробочный. При аускультации дыхание резко ослабленное, рассеянные сухие хрипы, ЧДД 26 в минуту. Тоны сердца глухие, ритм

правильный, ЧСС 110 уд/мин, АД 170/91 мм рт. ст. Основные данные обследования приведены в **табл. 2**.

Данная пациентка поступила в пульмонологическое отделение в состоянии обострения БА в течение последних 2 нед. Течение БА протекает на фоне тяжелого сахарного диабета, при поступлении уровень глюкозы составлял 27,1 ммоль/л. Начальная доза дупилумаба 600 мг (2 инъекции по 300 мг) введена подкожно, далее – по 300 мг подкожно каждые 2 нед. Через 3 дня наблюдения больная отметила резкое улучшение общего состояния. Значительно уменьшилась одышка, снизилось число дневных и ночных приступов удушья, чего она не отмечала на протяжении последних 3 лет. Ко 2-й неделе наблюдения прирост ОФВ₁ составил 29%.

Через 4 мес наблюдения, 10 подкожных инъекций дупилумаба полного контроля над симптомами астмы добиться не удалось, АСQ-тест составлял 1,5 балла, но субъективно отмечалось стабильное состояние, ОФВ₁ составлял 71% от должных величин. Главным итогом продолжающегося лечения биологическим препаратом дупилумаб являлась полная отмена системных ГКС, что достигнуто к 10-й неделе терапии. Пациентка намерена продолжать лечение.

Клинический пример 3. Пациент Г.Е.Б. 1970 года рождения (49 лет). Обратился в пульмонологический центр при

Таблица 3. Основные данные обследования пациента Г.Е.Б., 49 лет

Показатели	12.11.2019	26.11.2019	25.03.2020
Количество дневных приступов БА, <i>n</i>	Более 4	2	1
Количество ночных приступов БА, <i>n</i>	Более 3	1	0
Число доз препаратов для неотложной терапии, <i>n</i>	5–6	4–5	1
Ограничение физической активности, выраженность	+++	++	+
SpO ₂ , %	95	98	98
Одышка по mMRC, баллы	2	1	0
АСQ-5 тест, баллы	4,6	2	0,4
ОФВ ₁ , л (% от должного)	1,89 (71)	2,08 (78)	2,65 (98)
ФЖЕЛ, л (% от должного)	4,17 (117)	4,12 (116)	4,12 (116)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	45	51	64
Количество эозинофилов, кл/мкл	520	120	64
IgE, МЕ/мл	211	110	56

ГБУЗ ОКБ №3 г. Челябинска 22.10.2019. Жалобы: ежедневные приступы удушья. Ночные приступы удушья (более 3 раз в неделю). Ограничение физической активности. Увеличение в последние 6 мес использования ингаляций сальбутамола по требованию до 5–6 раз в день. Из анамнеза: диагноз БА впервые выставлен в 2012 г., наблюдался у терапевта по месту жительства. Базисная терапия: будесонид/формотерол 160/4,5 мкг 2 вдоха 2 раза в день, тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг 2 ингаляции 1 раз в день, монтелукаст 10 мг 1 раз в день. В течение последних 12 мес перенес 3 эпизода обострения БА, 3 госпитализации в пульмонологическое отделение. Бывший курильщик. Не курит с 2012 г. Сопутствующие заболевания: риносинусит полипозный рецидивирующий, предложена полипэктомия, от которой решено воздержаться. Объективные данные: рост 176 см, масса тела 77 кг, ИМТ 24,86 кг/м². Кожные покровы чистые, цианоза нет. Грудная клетка обычной формы. Перкуторный звук легочный. При аускультации дыхание ослабленное, проводится во все отделы, рассеянные сухие хрипы, ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ритм правильный, ЧСС 81 уд/мин, АД 115/78 мм рт. ст. Основные данные обследования приведены в табл. 3.

Пациенту первая инъекция дупилумаба проведена 12.11.2019. Через 2 нед отмечался прирост ОФВ₁ на 10%, что может быть объяснено наличием предшествующей выраженной фиксированной обструкции (ОФВ₁/ФЖЕЛ – 45%). В динамике больной отмечал значительное улучшение носового дыхания. На контрольном осмотре ЛОР-врача через 8 нед от первой инъекции дупилумаба зарегистрирован регресс полипоза более чем в 2 раза, от оперативного вмешательства решено отказаться. В настоящее время достигнут полный контроль над симптомами БА (АСQ-5 тест 0,4 балла), пациент продолжил лечение.

Обсуждение

Опыт использования дупилумаба в РФ недостаточно велик, поэтому каждый клинический случай представляет интерес. На основании представленных пациентов можно сделать определенные выводы о перспективах использования дупилумаба в реальной клинической практике. Прежде всего это скорость наступления эффекта. В подавляющем большинстве публикаций данному факту не отводится должного внимания. Однако у пациентов с тяжелым течением заболевания это может иметь принципиальное значение.

Немаловажным фактом эффективности дупилумаба является его положительное влияние на легочную функцию. Все клинические исследования свидетельствуют как об увеличении показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ в первые 2 нед применения препарата, так и сохранении данного эффекта в течение минимум 52 нед наблюдения [7]. Скорректированная средняя разность абсолютных значений ОФВ₁ – 0,20 и 0,14 л в группах, получавших Дупиксент® 200 мг 1 раз в 2 нед по сравнению с плацебо; 0,16 и 0,13 л – в группах, получавших 300 мг 1 раз в 2 нед по сравнению с плацебо соответственно в исследованиях DRI12544 и QUEST. Соответствующее процентное изменение ОФВ₁ составляло от 9,2 до 11,9% для дозы 200 мг 1 раз в 2 нед и от 9,4 до 11,7% для дозы 300 мг 1 раз в 2 нед. Скорректированная средняя разность абсолютных значений пребронходилатационного ОФВ₁ от исходного уровня к 24-й неделе (достаточное время для достижения максимального снижения дозы пероральных ГКС) в исследовании VENTURE составила 0,22 л в группе применения препарата Дупиксент® по сравнению с плацебо, что соответствовало улучшению на 15,1% по сравнению с исходным уровнем [7].

Положительное влияние дупилумаба на течение полипозного риносинусита показано в нескольких рандомизированных исследованиях [8]. Доказано, что среди взрослых с симптоматическим хроническим синуситом и полипозом носа, рефрактерным к интраназальным кортикостероидам, добавление подкожного дупилумаба к назальному спрею мометазона фуората по сравнению с одним только мометазоном уменьшало размеры полипов через 16 нед наблюдения. Немаловажное значение имеют возраст пациентов и продолжительность анамнеза полипоза. В приведенном клиническом случае начало заболевания отмечалось в течение 5 лет, со средней интенсивности динамикой нарастания симптоматики. Своевременное назначение таргетной терапии дупилумабом способно предотвратить прогрессирование процесса и полностью отказаться от хирургической тактики ведения данной категории больных, с учетом того факта, что в краткосрочной перспективе наблюдается рецидивирование образования назальных полипов.

Немаловажным моментом является снижение дозы или полный отказ от применения системных ГКС. В рандомизированном клиническом исследовании LIBERTY ASTHMA VENTURE у 210 пациентов показано, что потребность в пероральных ГКС сокращалась на 70,1% (в группе плацебо – на 41,9%; среднее значение; медиана составила 100 и 50% соответственно) [7]. Дупилумаб статистически значимо

влиять на достижение вторичных конечных точек по сравнению с плацебо. В группе дупилумаба 80% пациентов достигли снижения дозы пероральных ГКС на $\geq 50\%$, у 69% пациентов доза пероральных ГКС была уменьшена до 5 мг/сут, 48% пациентов более не нуждались в этих препаратах. В группе плацебо аналогичные показатели составили 50, 33 и 25% соответственно [7]. При назначении дупилумаба у пациентов с гормонозависимой БА нет необходимости ориентироваться на исходный уровень эозинофилов в периферической крови, от которого в других случаях может зависеть результат лечения. Так, при исходном уровне ≥ 300 кл/мкл в группе дупилумаба подобное снижение составило 79,5%, в группе плацебо – 42,7%. При исходном уровне ≥ 150 кл/мкл данные показатели составили 75,9 и 46,5% соответственно, а при исходном уровне эозинофилов < 150 кл/мкл – 63,8 и 36,9% соответственно [7].

Анализ экономической эффективности, приведенный в систематическом обзоре EAACI, говорит о достаточном уровне экономии денежных средств по сравнению со стан-

дартной практикой ведения тяжелых пациентов. В исследовании включены 2735 пациентов, включенных в 3 рандомизированных клинических исследования. Экономический эффект составил 464 тыс. дол. США. Однако делается вывод о недостаточном временном периоде для долгосрочных прогнозов [9]. В фармакоэкономических исследованиях, проведенных в РФ, делается вывод, что применение дупилумаба позволит сократить расходы Программы государственных гарантий в размере 58,3 млн руб. за первый год и 162,2 млн руб. через 3 года (16,13% экономии в сравнении с исходными затратами соответственно). Снижение расходов при применении дупилумаба связано с меньшими затратами на курс терапии, с сокращением затрат на госпитализацию и амбулаторное наблюдение пациентов [10].

Таким образом, использование препарата дупилумаб как средства выбора для лечения пациентов с тяжелой БА основано патогенетически клинически и экономически.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Global Initiative for Asthma (GINA). <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Клинические рекомендации по бронхиальной астме 2019 [Federal Clinical guidelines for bronchial asthma 2019. (In Russ.)]. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
3. Ненасева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014;2:2-11 [Nenasheva N M. Phenotypes of bronchial asthma and the choice of therapy. *Practical pulmonology*. 2014;2:2-11 (In Russ.)].
4. Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res*. 2001;2(2):66-70. doi: 10.1186/rr40
5. Mahajan S, Mehta AA. Role of cytokines in pathophysiology of asthma. *Iran J Pharmacol Therap*. 2006;5:1-14.
6. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158-66. doi: 10.1016/j.alit.2019.01.004
7. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
8. Bachert C, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): Results From Two Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 3 Trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
9. Agache I, et al. Efficacy and Safety of Treatment With Dupilumab for Severe Asthma: A Systematic Review of the EAACI guidelines-Recommendations on the Use of Biologicals in Severe Asthma. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14268
10. Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме – экономические аспекты применения. *Качественная клиническая практика*. 2019;2:15-24. [Salasyuk AC, Frolov MYu, Barykina IN. Dupilumab for severe uncontrolled bronchial asthma-economic aspects of its use. *Good clinical practice*. 2019;2:15-24 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10069
11. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(1):38-48. doi:10.1002/cpt.284

Поступила 08.05.2020

Эозинофильный эзофагит и IgG4-связанное поражение пищевода

Н.В. Бакулина¹, В.И. Симаненков¹, С.Л. Воробьев², С.В. Тихонов¹, Н.Б. Лишук¹, И.Г. Бакулин¹¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Представления об эозинофильном эзофагите динамично меняются: появляются новые данные об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и лечении, полученные в ходе крупных наблюдательных и клинических исследований. С другой стороны, в литературе практически отсутствуют данные об иммуноглобулин (Ig)G4-связанном поражении пищевода. В статье приведен клинический случай: история развития язвы и стриктуры пищевода у молодого человека 17 лет. Описаны трудности диагностики и лечения, представлены современные данные о взаимосвязи эозинофильного эзофагита и патологического IgG4-ответа.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, иммуноглобулин G4, IgG4-связанные заболевания, клинический случай.

Для цитирования: Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Воробьев С.Л. и др. Эозинофильный эзофагит и IgG4-связанное поражение пищевода. Клинический случай. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 100–107. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000792

The eosinophilic esophagitis and IgG4-related disease involving the esophagus

N.V. Bakulina¹, V.I. Simanenko¹, S.L. Vorobyev², S.V. Tikhonov¹, N.B. Lishchuk¹, I.G. Bakulin¹¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;²National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russia

The study of eosinophilic esophagitis has become a dynamic field with an evolving understanding of the pathogenesis, diagnosis, and treatment. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease exhibits systemic involvement but very rarely involves the esophagus. The article presents a clinical case: the history of ulcer and stricture of the esophagus in a young man of 17 years. The patient was finally diagnosed with IgG4-related and eosinophilic esophagitis and showed a good response to corticosteroid therapy. We herein report a rare case of dysphagia associated with IgG4-related disease and eosinophilic. We presented a review of modern data on the relationship of eosinophilic esophagitis and pathological IgG4-response.

Keywords: eosinophilic esophagitis, immunoglobulin G4, IgG4-related disease, case report.

For citation: Bakulina N.V., Simanenko V.I., Vorobyev S.L., et al. The eosinophilic esophagitis and IgG4-related disease involving the esophagus. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 100–107. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000792

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ИЛ – интерлейкин

ИПП – ингибитор протонной помпы

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭоЭ – эозинофильный эзофагит

Ig – иммуноглобулин

IgG4-СЗ – IgG4-связанные заболевания

Th2 – Т-хелпер 2-го типа

Введение

В последние годы в зарубежной и отечественной медицинской литературе все больше уделяется внимания эозинофильному эзофагиту (ЭоЭ) – это хроническое иммуно/антиген-опосредованное заболевание, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся дисфункцией (дисфагией) и гистологически – эозинофильной инфильтрацией эпителия (с количеством эозинофилов ≥ 15 в поле зрения при увеличении 400) при отсутствии других причин локальной или системной эозинофилии [1, 2]. Изучение ЭоЭ – динамически развивающееся направление в гастроэнтерологии: появляются новые данные об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и лечении, полученные в ходе крупных наблюдательных и клинических исследований, которые легли в основу экспертных документов и клинических рекомендаций американских, европейских и отечественных научных обществ [2–5]. ЭоЭ, занимая 2-е место в структуре патологии пищевода после гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), представляет собой большую медико-социальную проблему в связи с хроническим течением, значимым снижением качества жизни пациентов,

а также возможностью развития осложнений – стриктур и сужений пищевода, необходимостью эндоскопических и даже хирургических вмешательств [2, 6]. Несмотря на то, что распространенность ЭоЭ, по данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, составляет 22,7 на 100 тыс. взрослого населения (95% доверительный интервал 12,4–36,0) и у детей – 29,5 на 100 тыс. (95% доверительный интервал 17,5–44,7), в литературе имеется недостаточное количество исследований, посвященных патогенезу, течению и лечению болезни [7, 8]. Плохая осведомленность врачей первичного звена, гастроэнтерологов о данной проблематике приводит к тому, что ЭоЭ в отечественной популяции выявляется крайне редко, а пациенты часто проходят долгий путь до постановки окончательного диагноза [9].

Мы полагаем, что представленный ниже клинический случай ЭоЭ поможет осветить некоторые проблемы патогенеза, клинической картины и дифференциальной диагностики, подходов к тактике лечения.

На кафедру внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» обратился молодой человек 17 лет в сопровождении родителей.

На момент обращения пациента беспокоили затруднения при проглатывании твердой пищи на уровне средней трети грудины; загрудинный дискомфорт при проглатывании жидкости, возникающий несколько раз в месяц; боли между лопатками во время еды; ощущение сжатия за грудиной после употребления орехов, фруктов; регургитация желудочного содержимого, возникающая ночью примерно 1 раз в месяц после объемного ужина.

Из анамнеза жизни известно, что пациент родился от первой беременности. На сроке 6 нед существовала угроза ее прерывания, срочные роды (40 нед) прошли без осложнений. Пациент находился на грудном вскармливании до 1 года 8 мес, прикормы вводились по возрасту. На момент обращения обучается в 11-м классе общеобразовательной школы, регулярно 2–3 раза в неделю занимается фитнесом. Страдает сезонной аллергией по типу конъюнктивита и ринита, длящейся с апреля по август, на фоне цветения растений. Наследственность отягощена: мать пациента страдает сезонной аллергией, отца беспокоит постоянная изжога (эндоскопически не обследовался), у бабушки и дедушки по отцовской линии диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Со слов матери, в 3 мес у пациента отмечался неустойчивый стул, из кала выделялся *Staphylococcus aureus*, проводилась терапия бактериофагами. С 1 года у ребенка появляются мокнущие пятна на руках и шее, с 2-летнего возраста устанавливается диагноз атопического дерматита. В 3 года пациент переносит острый энтероколит (патоген не установлен), после чего до 10-летнего возраста отмечается неоформленный стул. В 3-летнем возрасте у пациента выявляются лямблии и аскариды в стуле, в клиническом анализе крови впервые умеренная эозинофилия. Прошел курс терапии. В этом же возрасте у пациента появляются расквашивания туловища из стороны в сторону практически во время каждого приема пищи, что трактуется неврологом как синдром навязчивых движений на резидуальном фоне. Проводимая терапия нейротропными препаратами неэффективна.

В 8 лет ребенку впервые проводится комплексное обследование в клинике ФГБОУ ВО СПбГПМУ. В процессе обследования выявляется увеличение уровня общего иммуноглобулина (IgE) до 559 МЕ/мл (N=0–124 МЕ/мл), наличие IgE к молочному и яичному белку, пшенице, овсу, эпителию кошки, пыльце деревьев; повышение антиглиадиновых IgA до 188,2 Ед/мл (N до 35 Ед/мл), при этом уровни антиглиадиновых IgG, антител к тканевой транслугтаминазе классов IgA и G не выходят за референсные значения. Фекальный кальпротектин повышен до 255 мкг/г (N до 100 мкг/г), однако ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела), ASCA (антитела к *Saccharomyces cerevisiae*), антитела к

бокаловидным клеткам кишечника и антитела к экзокринной части поджелудочной железы в пределах нормы. При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) определяется эрозивно-язвенный эзофагит. В биоптате слизистой залуковичного отдела ДПК отмечается неравномерная умеренная атрофия ворсинок, количество межэпителиальных лимфоцитов повышено до 23×100 . В строме умеренно выраженная инфильтрация плазматическими клетками, лимфоцитами, примесь нейтрофилов и эозинофилов. При проведении видеокOLONOSКОПИИ выявляется нодулярный терминальный илеит. Гистологическая картина соответствует поверхностному воспалению, наиболее выраженному в подвздошной кишке, в толстой кишке имеются признаки слабой воспалительной лимфоплазматической инфильтрации с незначительной примесью нейтрофилов и эозинофилов.

На основании полученных данных в 8 лет установлен основной диагноз целиакии, ГЭРБ, эрозивно-язвенного эзофагита, постинфекционного колита затяжного течения. Сопутствующими заболеваниями являлись атопический дерматит, пищевая сенсibilизация к белку коровьего молока, яичному белку, пшенице и овсу. Рекомендовано: безглютеновая диета, курсовая терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП), сезонная противоаллергическая терапия.

С 8 до 11 лет пациента продолжали беспокоить дисфагия, неустойчивый стул, появляются рецидивирующие артриты, в связи с чем находился под наблюдением педиатра, гастроэнтеролога, несколько раз госпитализировался в гастроэнтерологическое отделение для проведения комплексного дообследования и лечения. При лабораторном обследовании выявлялось повышение уровня кальпротектина (максимальное значение – 898 мкг/г), IgE (максимальное значение – 450 МЕ/л). При проведении эндоскопического обследования ежегодно диагностировались эрозии в пищеводе, терминальный нодулярный илеит, эпизодически эрозивно-язвенный эзофагит. На фоне 2-месячной терапии ИПП отмечалась эпителизация участков повреждения в пищеводе.

С 8 до 11 лет выставлялись диагнозы: ГЭРБ, эрозивный эзофагит, аллергическая энтеропатия на фоне сенсibilизации к глютену, белку коровьего молока, подозревалась болезнь Крона. Терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты в дозировке 1500 мг/сут в течение 3 мес неэффективна. На фоне длительной безглютеновой диеты самочувствие и лабораторные показатели значимо не изменялись.

С 10 до 17 лет самочувствие пациента относительно хорошее, к врачам не обращался. Специфической диеты, в том числе безглютеновой, не соблюдал. Ежегодные сезонные весенне-летние эпизоды аллергии у пациента сопровождались в анализе крови гиперэозинофилией и повышением уровня IgE. В остальное время года уровни эозинофилов и IgE не выходили за референсные значения. На фоне длительного (не менее часа) и тщательного (до гомогенной жидкой массы) пережевывания пищи дисфагия возникала редко. Учитывая дисфагию при употреблении фруктов, орехов и молока, больной полностью отказался от этих продуктов. Для профилактики эпизодов ночной регургитации сформировалась привычка спать с приподнятым головным концом кровати. При появлении и нарастании пищевой симптоматики больной с хорошим клиническим эффектом принимал 7–10 дней ИПП – 3–4 курса в течение года.

Контактная информация:

Лещук Надежда Биржановна – ассистент каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(921)890-58-39; e-mail: lishchuk.nadezhda@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0703-9763

Сведения об авторах:

Бакулина Наталья Валерьевна – д.м.н., зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

Симаненков Владимир Ильич – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-1956-0070

Воробьев Сергей Леонидович – к.м.н., дир. Национального центра клинической морфологической диагностики. ORCID: 0000-0002-7817-9069

Тихонов Сергей Викторович – к.м.н., доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-5720-3528

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рыса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

Осенью 2019 г. пациент обращается на кафедру внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» по поводу нарастающей дисфагии и одиофагии, появления рвоты съеденной пищей, похудения на 7 кг за месяц. При проведении ЭГДС пищевод свободно проходит до нижней трети, на глубине 35 см на границе средней и нижней трети обнаружена язва, занимающая 2/3 окружности пищевода, стриктура (диаметр пищевода до 11 мм), проходимость для эндоскопа. Выраженных изменений при осмотре слизистой желудка и ДПК не выявлено. Таким образом, у пациента диагностированы язва нижней трети пищевода, компенсированный рубцовый стеноз нижней трети пищевода. При гистологическом исследовании биоптатов из нижней трети пищевода выявлена интраэпителиальная неоплазия низкой степени на фоне выраженной эозинофильной инфильтрации, что послужило поводом для беспокойства и углубленного обследования пациента.

При проведении рентгеноскопии пищевода и желудка с барием грыжа пищеводного отверстия диафрагмы не определялась.

На **рис. 1 (см. на цветной вклейке)** схематично представлен анамнез заболевания с появления первых симптомов до развития язвы пищевода и субкомпенсированного стеноза пищевода.

Проведенное обследование выявило в анализах крови повышение эозинофилов до 15%, суммарного IgE до 340 МЕ/мл (норма до 100,0 МЕ/мл). Проведен анализ на глистные инвазии: IgG к антигенам описторхий, эхинококков, трихинелл, токсокар (-), IgA, IgM, IgG к лямблиям (-), исследование кала на яйца гельминтов и цисты простейших (-). Данных о глистной инвазии не получено. Генетический скрининг на целиакию – не выявлены гаплотипы HLA-DQ2 и HLA-DQ8.

Биопсийный материал пациента с 2012 г. пересмотрен в морфологическом центре экспертного уровня с привлечением нескольких морфологов.

Фотографии биопсийного материала слизистой пищевода от 2012 г. представлены на **рис. 2 (см. на цветной вклейке)**.

В биопсийном материале от 2012 г. выявлены фрагменты слизистой оболочки области пищеводно-желудочного соустья с умеренным воспалительным компонентом, участками желез кардиального типа, без признаков кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии. Учитывая выявление 25–30 межэпителиальных эозинофильных лейкоцитов в поле зрения при увеличении 400, гистологическая картина расценена как ЭоЭ.

Биопсийный материал от 2019 г. проанализирован, в том числе с применением иммуногистохимических методов, направленных на оценку характера клеточной инфильтрации, выявление межэпителиальных эозинофильных лейкоцитов и IgG4. Фотографии биопсийного материала слизистой пищевода от 2019 г. представлены на **рис. 3 (см. на цветной вклейке)**, фотографии иммуногистохимических исследований – на **рис. 4 (см. на цветной вклейке)**.

При анализе биопсийного материала определялись выраженное утолщение краевого многослойного плоского эпителия, значительный воспалительный компонент без признаков кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии. По сравнению с 2012 г. увеличилось количество межэпителиальных лейкоцитов (более 50 эозинофильных лейкоцитов в поле зрения при увеличении 400), присутствует примесь эозинофильных лейкоцитов, в том числе в виде скоплений по типу эозинофильных микроабсцессов. Обращало на себя внимание то, что биоптат из зоны изъязвления пищевода

представлен грубоволокнистой фиброзной тканью с большим количеством эозинофилов и плотной диффузно-очаговой инфильтрацией плазматическими клетками, которая местами напоминала опухолеподобный характер. При проведении иммуногистохимического исследования установлено, что практически весь клеточный массив представлен CD138+-клетками, экспрессирующими IgG4. Результаты представлены на **рис. 4 (см. на цветной вклейке)**.

У пациента диагностирован хронический эрозивно-язвенный эзофагит с умеренным воспалительным компонентом, формированием грануляционной ткани, регенераторными изменениями краевого многослойного плоского эпителия. Наличие 35–40 межэпителиальных эозинофильных лейкоцитов в поле зрения при 400-кратном увеличении критерияльно свидетельствует о наличии ЭоЭ. При проведении иммуногистохимического исследования выявлена плотная IgG4+ плазмноклеточная инфильтрация грануляционной ткани (50–70 IgG4-позитивных плазматических клеток в поле зрения при увеличении 400), что соответствует критерияльным признакам IgG4-связанного поражения пищевода.

Симптомы дисфагии, эндоскопическая картина, выявленные морфологические изменения потребовали назначения патогенетической стероидной терапии – 40 мг преднизолона (0,6 мг/кг в сутки) в течение месяца с последующим снижением дозы на 10 мг каждые 2 нед до поддерживающей дозы 5 мг в течение 3 мес и переходом на пероральный прием будесонида по схеме, рекомендованной для лечения ЭоЭ. Также инициирована базисная терапия ИПП – декслансопразолом в дозировке 60 мг с переходом через 12 нед на постоянную поддерживающую терапию 30 мг декслансопразола. Кроме того, пациент длительно лечился эзофагогастропротектором Альфацоксом. На фоне терапии достигнута клиническая ремиссия – купировались дисфагия, болевой синдром за грудной, нормализовалась масса тела. По данным контрольной ЭГДС, проведенной через 3 мес после начала терапии, положительная динамика – эпителизация язвенного дефекта, уменьшение выраженности стеноза пищевода. При анализе динамического биопсийного материала значительно уменьшилось количество межэпителиальных эозинофильных лейкоцитов (менее 25 в поле зрения при увеличении 400), эозинофильные микроабсцессы не определялись, в области эпителизовавшегося изъязвления резко снизилась плотность инфильтрации плазматическими клетками. В настоящее время пациент продолжает наблюдаться, получает базовую терапию ИПП.

Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует возможность у одного пациента на основании динамического морфологического исследования биоптатов пищевода критерияльно верифицировать два патологических состояния – ЭоЭ и IgG4-ассоциированное поражение пищевода.

Рассмотрим критерии диагностики каждого из приведенных состояний.

Эозинофильный эзофагит. Критерии диагностики ЭоЭ (EoE-specific histologic scoring system – EoEHSS) – интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с обнаружением более 15 эозинофильных лейкоцитов в поле зрения при увеличении 400. Дополнительные критерии: эозинофильные микроабсцессы; гиперплазия базального слоя эпителия; расширение межклеточных пространств; расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия; мастоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация; удлинение

сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки [10, 11].

IgG4-ассоциированное поражение пищевода. Гистологические признаки IgG4-связанных заболеваний (IgG4-C3) – плотный лимфоплазматический инфильтрат; фиброз; более 10 IgG4+ плазматических клеток в поле зрения (×400); IgG4+/IgG+ соотношение более 40% [12].

Что же лежит в этиологии и патогенезе ЭоЭ и IgG4-C3, где точки соприкосновения данных патологий? Является ли ЭоЭ – IgG4-C3 или повышение количества IgG4+ плазматических клеток в биоптате слизистой пищевода – это иммунная (возможно, защитная) реакция на атопическое воспаление?

Многие авторы полагают, что в патогенезе ЭоЭ имеют значение следующие факторы: воздействие воздушных и пищевых аллергенов, генетическая предрасположенность и активация Т-хелперов 2-го типа (Th2) [6, 13–16].

Пищевые и воздушные аллергены внешней среды считаются триггерами ЭоЭ, которые, попадая на слизистую оболочку пищевода, инициируют развитие патологического генетически детерминированного иммунновоспалительного процесса [16, 17]. В настоящее время известно более 90 генетических нарушений, большинство из которых приводит к нарушению белков плотных контактов, вследствие чего самые обычные антигены могут проникать в глубокие отделы слизистой оболочки и контактировать с антигенпрезентирующими клетками [18]. У пациентов с ЭоЭ обнаружена мутация в гене *TSLP*, кодирующем синтез тимического стромального лимфопоэтина, а также мутации в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенных в сцепленных с полом хромосомах Xp22.3 и Yp11, с чем связано преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ. Повышенная экспрессия *TSLP* активирует иммунокомпетентные клетки, в частности дендритные клетки и мастоциты, способствуя детерминации иммунного ответа по Th2-зависимому пути [19–22]. В биоптатах слизистой оболочки пищевода пациентов с ЭоЭ выявлены повышенные уровни таких интерлейкинов (ИЛ), как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13, которые являются основными цитокинами активации Th2-пути [23–26]. В то же время ИЛ-4 и ИЛ-13 приводят к вовлечению в процесс фибробластов и эндотелиоцитов, происходят гиперплазия базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активация фиброгенеза и ангиогенеза в подслизистом слое, что в конечном итоге ведет к потере эластичности ткани и образованию стриктур пищевода [21, 23, 24]. Следует отметить, что ряд исследователей при иммуногистохимическом исследовании биоптатов у пациентов с ЭоЭ также выявляли значительное повышение количества IgG4+ клеток, на чем мы остановимся далее [27–29].

Как ЭоЭ, IgG4-связанные заболевания также в своем патогенезе имеют детерминацию иммунного ответа по Th2-зависимому пути, активация которого сопровождается появлением цитокиновых каскадов с вовлечением в процесс целого ряда клеточных элементов и повышением содержания ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 [30–32]. Данные ИЛ прямым и опосредованным образом влияют на количество плазматических клеток, экспрессирующих IgG4, что приводит к развитию характерной патоморфологической картины – облитерирующего флебита и фибросклероза [30, 31]. Описана роль ИЛ-5 в качестве отдельного патофизиологического агента в этом комплексе иммунного ответа с вовлечением в процесс эозинофильных лейкоцитов, повышенное содержание которых всегда можно наблюдать у пациентов с IgG4-C3 [30,

34]. Патофизиологические аспекты IgG4-C3 представлены на **рис. 5 (см. на цветной вклейке)** [30–34, 36]. Независимо от локализации очаги поражения при IgG4-ассоциированной болезни имеют сходную патоморфологическую картину: муароподобный фиброз, облитерирующий флебит и лимфо-плазматический инфильтрат с высоким содержанием IgG4+ клеток и соотношением IgG4+/IgG+ клеток более 40% [12, 35]. При этом до 40% пациентов с IgG4-ассоциированной болезнью могут иметь нормальный уровень IgG4 в сыворотке крови [31, 35].

Роль IgG4 в иммунном ответе

Номенклатура заболеваний и синдромов, связанных с патологическим накоплением IgG4, продолжает развиваться и уточняться. Так, в медицинской литературе IgG4-C3 также обозначается как IgG4-связанное системное заболевание, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, мультифокальный фибросклероз, IgG4-мультиорганное лимфопролиферативное нарушение, системный IgG4-связанный плазматический синдром и др. Отсутствие единой номенклатуры, терминологии по IgG4-зависимым состояниям, четких единых критериев верификации заболевания усложняет как поиск информации, так и взаимопонимание специалистов, участвующих в разработке данного вопроса [36].

IgG4 – подкласс IgG с минимальной из всех известных четырех подклассов данного Ig концентрацией в сыворотке крови (в среднем – 0,35–0,51 мг/мл). У здоровых людей содержание IgG4 в сыворотке крови подвержено значительным колебаниям, чаще всего в пределах 10–1,4 мг/мл; уровень ≥2 мг/мл отмечают в редких случаях; содержание этого Ig в целом выше у мужчин и лиц старшего возраста [36, 37]. IgG4 не активирует комплемент, имеет сниженные эффекторные свойства по сравнению с другими подклассами IgG. Синтез IgG4 частично стимулируется Th2-зависимыми цитокинами. Известно, что этот подкласс Ig наряду с IgE играет значительную роль в патогенезе атопических процессов (бронхиальная астма, атопическая экзема, буллезный дерматит). С другой стороны, описан защитный механизм действия IgG4, препятствующий эффективному связыванию IgE с аллергеном [37, 38].

Взаимосвязь IgG4 и ЭоЭ

Впервые патологическое содержание IgG4 при иммуногистохимическом анализе биоптатов слизистой оболочки пищевода пациентов с ЭоЭ описали F. Clayton и соавт. в своем исследовании «Эозинофильный эзофагит у взрослых ассоциирован с IgG4, а не с IgE-ответом» [27]. Авторы отмечают сходность патогенеза ЭоЭ и IgG4-связанных заболеваний. ЭоЭ, как и IgG4-C3, реагирует на стероиды, эти заболевания связаны с атопией, эозинофильными инфильтратами, многочисленными плазматическими клетками, гранулярными скоплениями IgG4, фиброзом и преобладают у мужчин [27, 39, 40]. Но между ними присутствуют и различия: типичные IgG4-C3 с поражением пищевода имеют отчетливую миофибробластную пролиферацию, стриктуры и нередко облитерирующий флебит [27, 41]. Общий сывороточный IgG4 минимально увеличивается при ЭоЭ в отличие от IgG4-C3. Учитывая эти различия, коллектив авторов называет ЭоЭ IgG4-ассоциированным состоянием, а не IgG4-C3 [27]. Исследователи предположили, что активация IgG4 следует за IgE-опосредованным ответом, блокируя вызванную им реакцию активации тучных клеток, т.е. выполняет защитную реакцию [27, 39]. Вторым этапом

данного исследования стало изучение влияния терапии омализумабом (моноклональные антитела к IgE) на течение ЭоЭ у взрослых пациентов. Данное проспективное исследование продемонстрировало, что омализумаб не уменьшал симптомы ЭоЭ и количества эозинофилов в тканях по сравнению с плацебо, что еще раз подтверждает не-IgE-индуцированный ответ на триггерные факторы воспаления [27].

В 2016 г. L. Zukerberg и соавт. провели исследование роли IgG4-ответа у пациентов с ЭоЭ и ГЭРБ [42]. Выявлено, что у пациентов с рефлюкс-эзофагитом также имеется повышение IgG4-плазматических клеток и депозитов IgG4 в собственной пластинке, что позволяет предположить, что эти два заболевания тесно связаны, и патологический каскад воспалительных реакций может быть сходным [42–44]. ГЭРБ может служить дополнительным фактором в патогенезе ЭоЭ, способствуя более глубокому проникновению антигенов через поврежденную кислотно-пептическим рефлюктом слизистой оболочку пищевода. Наличие кислого рефлюкса усиливает степень эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода, способствует высвобождению мастоцитами медиаторов воспаления, а расширение межклеточных пространств при ГЭРБ приводит к взаимодействию антигенпрезентирующих клеток с аллергенами [42]. Поэтому значительная доля пациентов с клиническими и гистопатологическими особенностями, характерными для ЭоЭ, отвечает на антисекреторную терапию клиническим улучшением и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [42, 45]. Но у пациентов с ЭоЭ по сравнению с больными с рефлюкс-эзофагитом присутствуют интраэпителиальные депозиты IgG4, что может являться специфическим маркером именно этого заболевания [42, 44].

Еще одно крупное исследование 2018 г. С. Rosenberg и соавт. демонстрирует роль IgG4-ответа в патогенезе ЭоЭ [46]. В работе показано, что содержание IgG4 коррелирует со степенью активности и длительностью заболевания, патогенетическая роль в индукции экспрессии IgG4 принадлежит ИЛ-10, концентрация которого также зависит от активности ЭоЭ. Исследователи сходятся во мнении, что IgG4 и другие не-IgE-антитела функционируют как блокирующие антитела, ингибирующие активацию тучных клеток или базофилов [46]. В настоящее время продолжаются проспективное наблюдение за данной когортой пациентов с ЭоЭ, сравнение клинической, эндоскопической, гистологической, иммуногистохимической картины и сывороточных IgG, что, возможно, в будущем позволит более детально изучить патогенетические аспекты данного заболевания и персонализировать терапию.

Биоптаты из слизистой пищевода нашего пациента представлены грубой волокнисто-фиброзной тканью с выраженной диффузно-очаговой инфильтрацией плазматических клеток, которая местами напоминала опухолеподобный характер на фоне массивного фиброза и реактивных изменений краевого плоского эпителия, что привело к гипердиагностике интраэпителиальной неоплазии низкой степени. Пересмотр гистологического материала с иммуногистохимическим исследованием позволил провести дифференциальную диагностику выявленных патологических изменений. Весь клеточный массив представлен CD138+ клетками, экспрессирующими IgG4 и IgG4+/IgG+ соотношение более 40%, что позволило расценить патологический процесс как IgG4-C3 [12]. В настоящее время в доступной литературе описаны единичные клинические случаи IgG4-связанного поражения пищевода.

Наличие у пациента, о котором говорится в этой статье, дисфагии, рецидивирующего эрозивно-язвенного повреждения слизистой, стеноза пищевода и морфологического заключения биоптатов пищевода позволяет критерийно диагностировать IgG4-связанный эзофагит и ЭоЭ. От появления симптомов в 3-летнем возрасте до постановки диагноза прошло 14 лет, что подчеркивает не только объективные сложности, но и расширение методических подходов и новых знаний по изучаемой проблеме.

В 2017 г. в США I. Obiorah и соавт. описали 8 случаев клиничко-морфологического наблюдения IgG4-связанного эзофагита [47]. Исследователи ретроспективно оценили патофизиологические аспекты пациентов, у которых диагностирован IgG4-связанный эзофагит, сравнили клиническую, морфологическую и иммуногистохимическую картину с группой сравнения – пациентами с диагнозом «хронический эзофагит», которые также имели лимфоплазмочитарную инфильтрацию и изъязвление слизистой оболочки, но по гистологическим критериям не являлись IgG4-C3. Диагностические критерии IgG4-связанного эзофагита включали наличие IgG4+ клеток и 2 из 3 основных критериев IgG4-C3: интенсивное лимфоплазмочитарное воспаление, облитерирующий флебит и фибросклероз. Иммуногистохимические критерии: наличие ≥ 50 IgG4-позитивных плазматических клеток при большом увеличении и $\text{IgG4/IgG} \geq 50\%$. Пациенты с IgG4-C3 пищевода представлены 7 мужчинами и 1 женщиной, средний возраст составил $54,7 \pm 16,4$ года. Большинство пациентов предъявляли жалобы на дисфагию и симптомы ГЭРБ (изжогу, регургитацию, одиофагию). При контрольных ЭГДС 3 пациентам описывали рецидивирующие стриктуры пищевода с отечной рыхлой слизистой оболочкой, 2 из них в анамнезе выполнены баллонная дилатация пищевода, миотомия Хеллера. У остальных описывали хронический эрозивный эзофагит разной степени выраженности. Всем пациентам осуществлена мультифокальная биопсия слизистой оболочки. У одного пациента в биоптате также диагностировано более 50 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении, которое авторы расценили как IgG4-C3 пищевода, ассоциированное с ЭоЭ. Продолжительность от начала симптомов до постановки окончательного диагноза варьировала у больных от 3 мес до 20 лет. Уровни IgG4 в сыворотке измеряли только у 3 пациентов с рецидивирующими стриктурами, все они имели референсные значения. При сравнении с контрольной группой больные с IgG4-связанным эзофагитом имели более высокую плотность лимфоплазмочитарных инфильтратов. У 3 лиц с IgG4-C3 пищевода диагностирован облитерирующий флебит, в то время как ни один из пациентов в контрольной группе не имел данного патогномоничного признака. Среднее количество IgG4-позитивных плазматических клеток в группе IgG4-C3 пищевода составило $66,9 \pm 21,9$, и среднее соотношение $\text{IgG4:IgG} = 0,76 \pm 0,13$, оба параметра значительно выше ($p \leq 0,001$), чем в контрольной группе [47].

После верификации диагноза всем пациентам с IgG4-C3 пищевода назначена стероидная терапия (преднизолон 0,6 мг/кг в сутки), которая показала хороший клинический и гистологический эффект при других IgG4-C3. Предыдущие исследования определили частоту рецидивов от 24 до 63% с высокой частотой неполного ответа на стероидную терапию [48–50]. Долгосрочная поддерживающая терапия низкими дозами глюкокортикостероидов может быть назначена для пациентов с высоким риском рецидива [49]. При неэффективности стероидов может рассматриваться у таких пациентов иммуносупрессивная терапия, например, метотрексатом [51–53]. На иммуносупрессивной терапии

отмечалось уменьшение клинической симптоматики, но в исследованиях не продемонстрировано значительного эффекта по сравнению с плацебо [53]. У 2 пациентов в исследовании получен хороший первоначальный ответ на стероиды, но позже развились рецидивы и стриктуры пищевода. При неэффективности стероидной или иммуносупрессивной терапии в настоящее время у пациентов с IgG4-C3 проходят рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по применению моноклональных антител, обладающих специфичностью к CD20-антигену, – ритуксимаба. Несколько исследований продемонстрировали, что пациенты с IgG4-C3 показали значительное клиническое и серологическое улучшение после лечения ритуксимабом [51, 52]. Его использование при заболеваниях, связанных с IgG4-ответом, требует дальнейшего изучения в условиях клинических исследований. В связи с чем авторы данного исследования рекомендуют всем пациентам с дисфагией и рецидивирующими стриктурами пищевода на фоне эрозивно-язвенного повреждения проводить множественную биопсию пищевода и иммуногистохимическое исследование для верификации IgG4-C3 пищевода, что поможет предотвратить необоснованную эзофагэктомию, а вовремя назначенная патогенетическая медикаментозная терапия может снизить потребность во множественных эндоскопических дилатациях пищевода.

С учетом отсутствия данных о тактике ведения пациентов с коморбидным поражением пищевода – ЭоЭ и IgG4-C3 пищевода – мы назначили глюкокортикостероиды (схема назначения представлена выше), ИПП и эзофагопротектор – Альфазокс. Это медицинское изделие состоит из смеси низкомолекулярной (80–100 кДа) гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного (10–20 кДа) хондроитина сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407). Альфазокс обладает способностью фиксироваться на слизистой оболочке, благодаря чему реализует эффект механической защиты слизистой оболочки от повреждающего действия компонентов рефлюктата (соляной кислоты, пепсина и желчи) [54]. Гиалуроновая кислота, входящая в состав препарата, – это естественный полимер, участвующий в различных физиологических процессах, включая репарацию, регенерацию и морфогенез [55]. Биологическое значение гиалуроновой кислоты частично обусловлено ее гидрофильными и гидродинамическими свойствами, которые позволяют ей удерживать воду и играть структурирующую роль. Препараты гиалуроновой кислоты для топического применения предназначены для лечения рецидивирующих афтозных язв слизистой оболочки рта и обеспечивают быстрое облегчение симптомов, чему также может способствовать дозозависимое противовоспалительное действие данного соединения [56, 57]. Помимо этого в экспериментальных исследованиях *in vivo* показана способность гиалуроновой кислоты индуцировать экспрессию белков плотных контактов ZO-1, что потенциально будет способствовать восстановлению барьерной функции эпителия [58]. Второй компонент Альфазокса – хондроитин сульфат – это естественный гликозаминогликан, обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [59, 60]. Являясь естественным компонентом защитного слоя слизи, хондроитин сульфат связывается с пепсином,

ингибируя его [61–63]. Третий компонент Альфазокса, полоксамер 407, представляет собой гидрофильное неионное поверхностно-активное вещество, обеспечивает пролонгированное высвобождение различных лекарственных форм [64]. Адгезивные свойства полоксамера 407 обеспечивают фиксацию комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата на слизистой оболочке пищевода в течение длительного времени [65, 66].

Альфазокс оказывает свое действие на поверхности слизистой оболочки пищевода, не проникая в системный кровоток, а также обладает низким аллергенным потенциалом. В клинических исследованиях безопасность Альфазокса не отличалась от плацебо, аллергических реакций выявлено не было [67, 68].

Таким образом, Альфазокс оказывает заживляющее и восстанавливающее действие при эрозивных повреждениях эпителия пищевода [54]. Согласно результатам нескольких многоцентровых клинических исследований комбинация Альфазокса и ИПП позволяла более эффективно добиться регрессии клинических проявлений заболевания и улучшения качества жизни пациентов (согласно опроснику SF36) по сравнению с монотерапией ИПП [67, 68]. За счет обеспечения Альфазоксом дополнительной защиты пищевода на презептимальном и эпителиальном уровнях, что способствует снижению воспаления и заживлению эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки, мы считаем целесообразным его назначение при заболеваниях пищевода, в которых процессы воспаления являются важным патогенетическим звеном.

Заключение

В настоящее время ЭоЭ не относится по спектру к IgG4-C3, но биологическая роль IgG4 в патогенезе ЭоЭ доказана. Показаны IgG4-опосредованный характер воспалительной реакции, корреляция активности заболевания и количества интраэпителиальных и межэпителиальных эозинофильных лейкоцитов и IgG4+ плазматических клеток. Наличие массивной инфильтрации IgG4+ слизистой оболочки пищевода является предиктором плохого ответа на терапию ИПП у пациентов с ЭоЭ, в связи с чем по аналогии с терапией IgG4-C3 обсуждается целесообразность индукции ремиссии глюкокортикостероидами или биологической антицитокиновой терапией. Отсутствие проспективных контролируемых клинических исследований, посвященных данной проблематике, не позволяет выявить клинические особенности IgG4-C3 пищевода и рассматривать такую терапию с позиции доказательной медицины.

Таким образом, связь между IgG4-связанной патологией и ЭоЭ еще предстоит изучать. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение клинической значимости IgG4 в качестве биомаркера и его специфичности при ЭоЭ, а также работы, посвященные IgG4-C3 пищевода и коморбидности этих состояний [46]. Выяснение точных патофизиологических механизмов позволит разработать новые диагностические и терапевтические подходы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Труханов А.С., Ивашкина Н.Ю. Эозинофильный эзофагит. В кн.: Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: Литтерра, 2011. [Trukhmanov AS, Ivashkina NY. Eosinophilic esophagitis. Rational pharmacotherapy of digestive diseases. Edited by Ivashkin VT. 2nd edition. Moscow: Litterra, 2011 (In Russ.)].
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-58. doi: 10.1177/2050640616689525
3. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679-92.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2018;28(6) [Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2018;28(6) (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
5. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158:1776-86. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.038
6. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333-45. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.065
7. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:3-15. doi: 10.1111/apt.13441
8. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319-32. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.06
9. Кайбышева В.О., Эрдес С.И., Кашин С.В. и др. Эозинофильный эзофагит: собственный опыт диагностики и лечения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10) [Kaibysheva VO, Erdes SI, Kashin SV, et al. Eosinophilic esophagitis: own experience in diagnosis and treatment. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;158(10) (In Russ.)].
10. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):346-59. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.066
11. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2016. doi: 10.1111/dote.12470
12. Khan S, Zhu L, Jiang K, et al. Immunoglobulin G4-Related Disease Manifesting as Isolated, Typical and Nontypical Gastroesophageal Lesion: A Research of Literature Review. *Digestion*. 2019; p. 1-16. doi: 10.1159/000501513
13. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. М., 2013 [Ivashkin VT, Baranskaya EK, Kaibysheva VO, et al. Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. Moscow, 2013 (In Russ.)].
14. Vinit C, Dieme A, Courbage S, et al. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Archives de Pédiatrie*. 2019;26(3):182-90. doi: 10.1016/j.arcped.2019.02.005
15. Rothenberg M. Molecular, Genetic, and Cellular Bases for Treating Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1143-57. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.002
16. Dellon ES. The Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis: Beyond the Eosinophil. *Digestive Diseases and Sciences*. 2013;58(6):1445-8. doi: 10.1007/s10620-013-2679-9
17. Brown-Whitehorn TF, Spergel JM. The link between allergies and eosinophilic esophagitis: implications for management strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:101-9.
18. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1054-9.
19. Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:23-32.
20. Cianferoni A, Spergel JM, Muir A. Recent advances in the pathological understanding of eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(12):1501-10. doi: 10.1586/17474124.2015.1094372
21. Hill DA, Spergel JM. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(2):9. doi: 10.1007/s11882-015-0592-3
22. Spergel JM. New genetic links in eosinophilic esophagitis. *Genome Med*. 2010;2(9):60.
23. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1292-300.
24. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology*. 2003;125:1419-27.
25. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*. 2006;116:536-47.
26. Straumann A, Bauer M, Fischer B, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:954-61.
27. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147(3):602-9.
28. Aalberse RC, Platts-Mills TA, Rispens T. The Developmental History of IgE and IgG4 Antibodies in Relation to Atopy, Eosinophilic Esophagitis, and the Modified TH2 Response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(6):45.
29. Wright BL, Kulis MD, Guo R, et al. Food-Specific IgG4 Is Associated with Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):Ab232Ab232.
30. Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:74-9.
31. Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JH. The clinical and pathological features of IgG(4)-related disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:473-81.
32. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38:982-4.
33. Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, et al. Analysis of regulatory T-cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol*. 2010;45:732-41.
34. Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, et al. Th2 and regulatory immune reactions contributes to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease. *Arthritis Rheum*. 2012;64:254-63.
35. Deshpande V. IgG4-Related Disease of the Gastrointestinal Tract: A 21st Century Chameleon. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(6):742-9.
36. Буверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь: монография. М.: Форте Принт, 2014 [Bueverov AO, Kucheryayev YuA. IgG4-associated disease: monography. Moscow: Forte Print, 2014 (In Russ.)].
37. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):539-51.
38. Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: a structural perspective. *Immunol Rev*. 2015;268(1):139-59.

39. Lee H, Joo M, Song TJ, et al. IgG4-related sclerosing esophagitis: a case report. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(4):834-7.
40. Lopes J, Hochwald SN, Lancia N, et al. Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(6):1031-4.
41. Oh JH, Lee TH, Kim HS, et al. Esophageal Involvement of Immunoglobulin G4-Related Disease: A Case Report and Literature Review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2122.
42. Zukerberg L, Mahadevan K, Selig M. Oesophageal intrasquamous IgG4 deposits: an adjunctive marker to distinguish eosinophilic oesophagitis from reflux oesophagitis. *Histopathology.* 2016;68:968-76. doi: 10.1111/his.12892
43. Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol.* 2006;19:90-6.
44. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43:257-68.
45. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, et al. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:187-97.
46. Rosenberg CE, Mingler MK, Caldwell JM, et al. Esophageal IgG4 levels correlate with histopathologic and transcriptomic features in eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2018;73(9):1892-901. doi: 10.1111/all.13486. doi:10.1111/all.13486
47. Obiorah I, Hussain A, Palese C, Azumi N. IgG4-related disease involving the esophagus: a clinicopathological study. *Dis Esophagus.* 2017;30:1-7. doi: 10.1093/dote/dox091
48. Martinez-Valle F, Fernandez-Codina A, Pinal-Fernandez I, et al. IgG4-related disease: evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev.* 2016;15:30274-9.
49. Brito-Zeron P, Bosch X, Ramos-Casals M, Stone JH. IgG4-related disease: advances in the diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30:261-78.
50. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol.* 2010;45:471-7.
51. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1755-62.
52. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1171-7.
53. Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology.* 2015;54:1934-6.
54. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):585-91. doi: 10.20524/aog.2017.0187
55. Gaffney J, Matou-Nasri S, Grau-Olivares M, Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan. *Mol Biosyst.* 2010;6(3):437-43.
56. Ialenti A, Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agents Actions.* 1994;43(1-2):44-7.
57. Nolan A, Baillie C, Badminton J, et al. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2006;35:461-5.
58. Kim Y, Kessler SP, Obery DR, et al. Hyaluronan 35kDa treatment protects mice from Citrobacter rodentium infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 in vivo. *Matrix Biol.* 2017;62:28-39. doi: 10.1016/j.matbio.2016.11.001
59. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology.* 2011;19(6):299-306.
60. Souich P, Garcia AG, Verges J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med.* 2009;13:1451-63.
61. Bonfils S, Dubrasquet M, Lamblin A. The inhibition of peptic proteolysis by various polysaccharides. *Rev Fr Etud Clin Biol.* 1960;5:71-4.
62. Galzigna L, Previeroletti MA. Action of sodium chondroitin sulfate on the enzymatic activity of pepsin. *Gazz Med Ital.* 1965;124:65-7.
63. Lenzi G, Rapino P, Ferri S. On the behavior of gastric hydrochloric and peptic activity after administration of sodium chondroitin sulfate. *Minerva Med.* 1963;54:3421-4.
64. Ramya Devi D, Sandhya P, Vedha Hari BN. Poloxamer: a novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. *J Pharm Sci Res.* 2013;5:159-65.
65. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res.* 2006;23(12):2709-28.
66. Palmieri B, Corbascio D, Capone S, Lodi D. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med.* 2009;9:219-25.
67. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:3272-8.
68. Savarino V, Pace F, Scarpignato C, Esoxx Study Group Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:631-42.

Поступила 19.06.2020

Диагностика и лечение инфекционного эзофагита у пациентов с иммунодефицитом и иммунокомпетентных лиц

А.С. Трухманов¹, А.А. Макушина¹, О.А. Сторонова¹, Н.Ю. Ивашкина²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

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

Аннотация

Среди множества причин, вызывающих воспалительный процесс в пищеводе, инфекционные заболевания приобретают все большее значение в связи с их неуклонным ростом. Прежде заболевание ассоциировалось с синдромами иммунодефицита, однако в настоящее время в клинической практике все чаще встречаются случаи развития инфекционного поражения пищевода у здоровых лиц. Ранняя диагностика инфекционного эзофагита необходима для выработки эффективной тактики лечения и как следствие – снижения риска развития осложнений и неблагоприятных исходов заболевания. В данной работе изучены наиболее значимые возбудители инфекционного эзофагита как среди пациентов с иммунодефицитом, так и среди здоровых лиц. Специфическая диагностика, факторы риска, клиническая картина и особенности терапии рассматривались в зависимости от иммунного статуса пациентов.

Ключевые слова: инфекционный эзофагит, вирус простого герпеса, кандидоз, цитомегаловирус, иммунодефицит, дисфагия, одинопфагия, язва пищевода.

Для цитирования: Трухманов А.С., Макушина А.А., Сторонова О.А., Ивашкина Н.Ю. Диагностика и лечение инфекционного эзофагита у пациентов с иммунодефицитом и иммунокомпетентных лиц. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 108–117. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000763

Evaluation and management of infectious esophagitis in immunocompromised patients and immunocompetent individuals

A.S. Trukhmanov¹, A.A. Makushina¹, O.A. Storonova¹, N.Yu. Ivashkina²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Among the many causes of the inflammatory process in the esophagus, infectious diseases are becoming increasingly important due to their steady growth. Previously esophageal infections have traditionally been associated with immunodeficiency syndromes, but now in clinical practice, these disorders are becoming increasingly recognized in immunocompetent individuals. Early diagnosis of infectious esophagitis is necessary to develop effective treatment tactics, and, as a result, reduce the risk of complications and adverse outcomes of the disease. This study reviewed the most clinical relevant pathogens of infectious esophagitis, both among patients with immunodeficiency and among healthy individuals. Specific diagnostic, risk factors, clinical presentation and therapeutic features were considered depending on the immune status of patients.

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

For citation: Trukhmanov A.S., Makushina A.A., Storonova O.A., Ivashkina N.Yu. Evaluation and management of infectious esophagitis in immunocompromised patients and immunocompetent individuals. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 108–117. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000763

ВПГ – вирус простого герпеса
ВПЧ – вирус папилломы человека
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СО – слизистая оболочка
ЦМВ – цитомегаловирус
ЭоЭ – эозинофильный эзофагит

Введение

Эзофагит – это воспаление слизистой оболочки (СО) пищевода, вызванное различными факторами как неинфекционной, так и инфекционной природы. Инфекционное поражение пищевода является 3-й по частоте причиной эзофагита после гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) [1]. Инфекционный эзофагит может быть вызван грибковыми, вирусными, бактериальными или паразитарными агентами [2–4]. Наиболее распространенным инфекционным агентом считаются грибы рода *Candida* (88%), за которыми следуют вирус про-

стого герпеса – ВПГ (10%) и цитомегаловирус (2%) [5, 6], тогда как такие возбудители инфекций, как микобактерия туберкулеза, вирус ветряной оспы, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна–Барр, встречаются гораздо реже [6–11]. К основным факторам риска развития инфекционного эзофагита относятся иммунодефицит, длительный прием антибиотиков и стероидных препаратов, лучевая терапия, злокачественные опухоли [4, 12, 13], а также состояния, при которых нарушается естественный защитный барьер пищевода: нарушение целостности СО пищевода, неэффективная моторика и замедление пищевода клиренса, гипохлоргидрия [2].

Своевременная точная диагностика и широкое распространение эффективных антимикробных препаратов позволяют получить быстрый положительный ответ на терапию, что в совокупности снижает риск развития осложнений и неблагоприятных исходов заболевания. Наиболее опасными осложнениями инфекционного эзофагита считается формирование язв пищевода с возможным развитием перфорации и кровотечения, трахео- и бронхо-пищеводных свищей и стриктур пищевода [1, 5, 6].

Основными проявлениями инфекционного эзофагита являются такие симптомы, как одинофагия и дисфагия. Часто встречаются жалобы на изжогу, ощущение дискомфорта за грудиной, тошноту [2]. Во многих случаях заболевание протекает бессимптомно и случайно диагностируется во время эндоскопического исследования [2, 8, 14, 15].

Герпетический эзофагит

Эпидемиология

ВПГ является второй наиболее распространенной причиной инфекционного эзофагита после грибов рода *Candida* [1, 5, 7, 8]. Согласно Т. Itoh и соавт. в результате анализа данных 1307 проведенных аутопсий ВПГ-эзофагит подтвержден в 1,8% случаев [16]. В исследование, выполненное Р. Hoyersten и соавт., включены пациенты, наблюдавшиеся с 2006 по 2016 г. в клинике Мауо (США), с гистологически подтвержденным диагнозом «ВПГ-эзофагит». Из них 71,7% составили лица с иммунодефицитом, 28,3% – иммунокомпетентные пациенты, среди которых 15,2% не имели в анамнезе предшествующих заболеваний пищевода. Самым распространенным заболеванием у пациентов с иммунодефицитом являлись злокачественные новообразования (60,6%). Среди обеих групп 37% пациентов имели в анамнезе нарушения целостности СО, в том числе вследствие воздействия рефлюктата при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, 60,9% получали антисекреторную терапию, 54,3% – системные кортикостероиды, 15,2% – топические кортикостероиды [17]. Также, согласно результатам исследования, проведенного А.Г. Шулешиной и соавт., хроническая вирусная инфекция СО пищевода выявлялась у 46,3% пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, самым распространенным вирусным агентом значился ВПГ (69,7%) [18].

Патогенез

Герпес-вирусы вызывают острое заболевание с последующим чередованием латентной фазы, во время которой вирусы персистируют в неинфекционной форме (вне стадии репликации), и периодов реактивации. Цикл латентности-реактивации подразделяется на 3 основных этапа:

I – установление латентности: интеграция вирусного генома в чувствительный нейрон и инициация острого периода инфекции. Затем экспрессия вирусных генов прекращается, синтезируются только вирусные РНК-транскрипты, ассоциированные с латентной инфекцией. На этой стадии вирусные белки не продуцируются.

II – поддержание латентности, может длиться в течение всей жизни хозяина и характеризуется тем, что процесс экспрессии генов, необходимых для реактивации инфекции, не происходит. В этом периоде при проведении стандартных процедур выделения вируса вирусный агент не обнаруживается. Единственный вирусный транскрипт, идентифицируемый на этой стадии, – транскрипт, ассоциированный с латентной инфекцией.

III – реактивация. Данный этап индуцируется внешними факторами (травма, стресс, иммуносупрессия), которые стимулируют экспрессию вирусных генов [19, 20].

От 40 до 60% чувствительных нейронов могут быть латентно инфицированы [21]. Реактивация может происходить неоднократно с возникновением симптомов или в бессимптомной форме, приводя к распространению вируса от нейронов к коже или СО. У иммунокомпетентных организмов инфекция разрешается в течение нескольких недель, однако вирус в нервных клетках сохраняется в латентной форме [22]. Таким образом, герпетический эзофагит может возникнуть вследствие как первичного инфицирования, так и реактивации латентной инфекции, особенно у людей с ослабленным иммунитетом [2]. Наиболее часто ВПГ-эзофагит встречается у реципиентов, получающих иммуносупрессивные препараты после трансплантации органов и пересадки костного мозга, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, лиц, получающих длительную терапию кортикостероидами [2, 4, 16, 23, 24]. ВПГ обычно поражает плоский эпителий кожи и СО. Чаще всего заболевание обусловлено ВПГ типа 1, реже – ВПГ типа 2 [2]. Острая выраженная одинофагия – типичное проявление ВПГ-эзофагита, также возможны жалобы на лихорадку и боли за грудиной. Пациенты могут иметь сопутствующий *herpes labialis* или язвы ротоглотки [4].

Эндоскопическая картина

При эндоскопическом исследовании в средне- и нижнегрудном отделах пищевода наблюдается образование множественных поверхностных (менее 2 см в диаметре) изъязвлений, так называемых штампованных язв, дно которых покрыто фибринозным экссудатом [1, 2]. Язвы четко отграничены от окружающей СО и имеют вид «кратера», с приподнятыми краями и депрессией в центре, могут располагаться цепочкой и со временем сливаться [2, 4].

Морфологическая картина

Забор биопсии рекомендуется проводить из центра, а также из краев изъязвлений, где будут наблюдаться признаки вирусного цитопатического действия [16]. При гистологическом исследовании выявляются многоядерные гигантские эпителиальные клетки с ядрами в виде «матового стекла» с внутриядерными вирусными тельцами-включениями Каудри типа А, представляющими собой интактные и разрушенные вирионы с окрашенным хроматином на периферии ядра,

Сведения об авторах:

Трухманов Александр Сергеевич – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3362-2968

Сторонова Ольга Андреевна – к.м.н., врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0960-1166

Ивашкина Наталья Юрьевна – д.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0847-9234

Контактная информация:

Макушина Анастасия Алексеевна – студентка международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(985)148-95-20; e-mail: makushinanast@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1390-2981

а также баллонная дегенерация клеток [4, 25, 26]. Диагноз ВПГ-эзофагита ставится на основании эндоскопического и гистологического исследований с иммуногистохимическим анализом на гликопротеины ВПГ [4], являющиеся «золотым стандартом» диагностики. Кроме того, может применяться ПЦР-диагностика ДНК-вируса в биопсийных материалах [27].

Лечение

Первая линия терапии – пероральное назначение ацикловира в дозировке 400 мг 5 раз в день в течение 2–3 нед. Парентеральная терапия 5 мг/кг 3 раза в день в течение 1–2 нед назначается больным с тяжелой дисфагией или одиофагией с последующим переходом на пероральный прием после улучшения состояния пациента. Может быть также назначен пероральный прием фамцикловира 500 мг 3 раза в день или валацикловира 1 г 3 раза в сутки [4, 14]. В случае устойчивости к ацикловиру вариантом выбора может быть терапия фоскарнетом или цидофовиром [14].

Герпетический эзофагит у иммунокомпетентных лиц

Существует вероятность развития ВПГ-эзофагита у здоровых лиц, хотя заболеваемость среди данной категории пациентов намного ниже, чем среди больных с ослабленным иммунитетом [14, 16, 17, 28–31]. Однако не исключено, что частота встречаемости ВПЧ-эзофагита у здоровых лиц занижена, поскольку их симптомы, в том числе такие, как одиофагия и загрудинные боли, ассоциируются в первую очередь с кислотно-пептическими заболеваниями. Это объясняется тем, что они впоследствии проходят спонтанно или при назначении антисекреторной терапии [16, 32].

ВПГ-эзофагит у здоровых лиц имеет некоторые характеристики, отличающие его от ВПГ у пациентов с ослабленным иммунитетом. Чаще заболевание развивается у молодых мужчин [28, 29]. Начинается остро с одиофагии, дисфагии, боли за грудиной и лихорадки. В некоторых случаях в продромальном периоде наблюдаются симптомы респираторно-вирусной инфекции, не считаются редкостью случаи сопутствующих оролабиальных герпетических поражений. Основным возбудителем заболевания является ВПГ типа 1, крайне редко – ВПГ 2 [30]. Длительное время может протекать латентная фаза заболевания, когда вирус персистирует в неинфекционной (нереплицируемой) форме, но в случае воздействия ряда внешних факторов переходит в стадию реактивации. Вторым, и основным, путем заражения является первичное инфицирование, вероятно, вследствие локального распространения вируса из оролабиальных или глоточных очагов [33, 34].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что вирус герпеса имеет склонность к инфицированию тканей с нарушенным целостным покровом [35]. Таким образом, в патогенезе развития заболевания у здоровых лиц возможно участие предрасполагающих факторов, нарушающих целостность СО пищевода, таких как гастроэзофагеальный рефлюкс или инструментальные вмешательства [31, 36]. В таком случае инфекция пищевода развивается в результате контакта поврежденной СО с проглоченной слюной, содержащей вирус [28]. Роль стресса существенна как в реактивации вируса, так и в развитии первичной инфекции, поскольку он является важным фактором иммуносупрессии, который приводит к снижению противовирусного иммунного ответа, инвазии и персистенции вируса в клетках [29, 37]. Также в литературе описаны случаи сочетанного раз-

вития ВПГ-эзофагита и ЭоЭ у иммунокомпетентных лиц [38–41]. Однако до сих пор ведется дискуссия, какой патологический процесс первичен – является ли ЭоЭ предрасполагающим фактором для развития ВПГ-эзофагита или же вирусное поражение пищевода способствует развитию ЭоЭ. С одной стороны, ЭоЭ без соответствующего лечения ведет к нарушению целостности СО, что может увеличить ее восприимчивость к вирусной инфекции [39–43]. Топические кортикостероиды, которые назначаются при терапии ЭоЭ, также могут участвовать в патогенезе развития ВПГ-эзофагита, поскольку вызванный стероидами иммунодефицит СО повышает риск вирусного инфицирования. В большинстве случаев, описанных в литературе, развитие ВПГ-эзофагита произошло при отсутствии местной терапии стероидами, однако ввиду крайне малого числа наблюдений данная гипотеза не может быть окончательно отклонена. Также существует теория о первичном поражении пищевода ВПГ-инфекцией и развитием ЭоЭ уже на фоне ВПГ-эзофагита. Данное предположение основано на случаях, в которых сначала диагностирована герпетическая инфекция пищевода, а затем развивался ЭоЭ, что установлено во время последующих контрольных обследований [38, 41]. Одним из объяснений является то, что транзитная инфекция вызывает повреждение тканей и нарушение барьерной функции СО пищевода, что может привести к нарушенному иммунному ответу и развитию гиперреактивности [41].

У иммунокомпетентных пациентов чаще всего наблюдается спонтанное выздоровление в течение 1–2 нед. Однако можно полагать, что назначение короткого курса перорального применения ацикловира 200 мг 5 раз в сутки или по 400 мг 3 раза в день в течение 7–10 дней может значительно ускорить разрешение симптомов и процесс выздоровления [4, 14]. Средние сроки восстановления у пациентов, получающих противовирусную терапию, и у пациентов, не получающих антивирусную терапию, составили $4,6 \pm 4,7$ и $10 \pm 6,8$ дня соответственно ($p < 0,05$) [44].

Для врачей-клиницистов крайне важно иметь четкое представление о заболевании, своевременно поставить диагноз ВПГ-эзофагита, провести дифференциальную диагностику с пептическим эрозивным эзофагитом и назначить соответствующее лечение, поскольку герпетические язвы пищевода могут служить входными воротами для генерализованного распространения инфекционных агентов, а к осложнениям заболевания относятся такие жизнеугрожающие состояния, как кровотечение и перфорация [44, 45].

Цитомегаловирусный эзофагит

Эпидемиология

Доля серопозитивных по цитомегаловирусу (ЦМВ) лиц среди взрослого населения в мире составляет 50–100%, на территории Российской Федерации – 73–98% [22, 46]. Эзофагит является одним из наиболее распространенных желудочно-кишечных проявлений ЦМВ-инфекции после колита [47]. В исследование, проведенное S. Marques и соавт., включены пациенты, которые наблюдались с 2006 по 2015 г. в клинике Hospital de Egas Moniz (Португалия), с гистологически подтвержденным диагнозом ЦМВ-эзофагита; 75% составили пациенты с иммунодефицитом, 25% – иммунокомпетентные лица [48].

Патогенез

ЦМВ относится к β -группе герпес-вирусов, но в отличие от ВПГ очаг латентной инфекции формируется в моноцитах, лимфоцитах, эндотелиальных и эпителиальных клет-

ках. Подобно ВПГ ЦМВ может развиваться как первичная инфекция, которая представляет около 60% случаев, и как реактивация латентного вируса, примерно в 10–20% [2, 4]. В 10–20% случаев имеет место суперинфекция [4]. Реактивация инфекции происходит при снижении клеточного иммунитета, что ведет к возобновлению репликации вируса, виремии, диссеминации возбудителя и развитию клинически выраженного заболевания. ЦМВ может уклоняться от иммунного ответа [22].

Так же, как и большинство инфекционных заболеваний, ЦМВ-эзофагит чаще всего наблюдается у ВИЧ-инфицированных, а также пациентов, перенесших трансплантацию, находящихся на длительном диализе, или у тех, кто находится на длительной стероидной терапии, получает иммуносупрессивную, химиотерапию [1, 4, 47, 49]. Основными клиническими проявлениями ЦМВ-эзофагита являются одинопфагия, дисфагия и боли за грудиной [47]. Также пациенты могут жаловаться на боли в эпигастрии, тошноту и рвоту, диарею, лихорадку, снижение массы тела [1, 4, 47–49]. В некоторых случаях заболевание способно протекать бессимптомно [48, 50].

Эндоскопическая картина

Эндоскопическая картина эзофагита, вызванного ЦМВ, неспецифична и может варьировать от небольшого воспаления СО пищевода до глубокого изъязвления [47–49]. У большинства пациентов во время эндоскопического исследования выявляются множественные четко очерченные линейные или продольные язвы, или эрозированные участки СО, обычно расположенные в средне- и нижнегрудном отделах пищевода [1, 47, 51]. Язвенные дефекты СО пищевода при ЦМВ-инфекции, как правило, либо поверхностные, либо средней глубины, и лишь в редких случаях встречаются глубокие язвы, которые могут привести к таким жизнеугрожающим осложнениям, как перфорация и массивное кровотечение [51–54]. Размер дефектов также варьирует [3, 51].

Морфологическая картина

Забор биопсии рекомендуется проводить из центра язвы, где будут наблюдаться признаки вирусного цитопатического действия [2, 49, 55]. Гистологический анализ биопсийного материала демонстрирует разрушение ткани и наличие внутриядерных и внутриклеточных включений вируса [4]. Пораженные клетки значительно увеличены, отличаются выраженным полиморфизмом. Внутриядерные базофильные включения отделены от ядерной мембраны светлым ореолом [22]. Окончательный диагноз ставится на основании клинической картины, данных эндоскопического и гистологического исследований, увеличения титра антивирусных антител, сероконверсии, выявления антигенов вируса, вирусного ДНК с помощью ПЦР-диагностики.

Лечение

Лечение при ЦМВ-эзофагите включает основной курс от 3 до 6 нед. Базисной терапией считается внутривенное введение ганцикловира 5 мг/кг или фоскарнета 90 мг/кг [4, 14]. Пациентам с рецидивирующим характером заболевания назначается пероральный прием 900 мг валганцикловира 2 раза в день [4].

ЦМВ-эзофагит у иммунокомпетентных лиц

В последнее время наблюдается тенденция к росту заболеваемости среди здоровых лиц [48, 49, 56–61]. Инфекция у иммунокомпетентных лиц чаще всего протекает бессимп-

томно либо в форме мононуклеозоподобного синдрома. Симптоматическая ЦМВ-инфекция у данной группы пациентов традиционно считается доброкачественным заболеванием с самоограничивающимся течением.

ЦМВ-эзофагит у иммунокомпетентных лиц может развиваться и как первичная инфекция, и как реактивация латентного вируса [58]. ЦМВ-инфекция у иммунокомпетентных хозяев характеризуется динамическим взаимодействием в течение всей жизни, при котором иммунные ответы хозяина, особенно Т-клеток, сдерживают репликацию вируса и предотвращают заболевание, но не устраняют вирус и не предотвращают передачу [62]. Исследования на людях и животных моделях продемонстрировали критическую роль как CD4+, так и CD8+ Т-клеточного иммунитета в ограничении репликации вируса и предотвращении клинических проявлений прогрессирующей инфекции [62–65]. Учитывая способность неограниченной инфекции вызывать заболевание, патогенез инфекции ЦМВ в иммунокомпетентных популяциях может быть представлен как эволюционно «согласованный» баланс между вирусными механизмами патогенеза, персистенцией, уклонением от иммунитета и клеточным иммунным ответом хозяина [62].

Острые состояния, такие как кровоизлияние в головной мозг, инфекции в стадии обострения, обширные оперативные вмешательства также являются фактором риска реактивации латентной инфекции у иммунокомпетентных лиц вследствие серьезного снижения функционирования иммунной системы [61].

Частый симптом ЦМВ-эзофагита у здоровых лиц – боли в эпигастриальной области и дисфагия, а также описывались случаи манифестации заболевания с развития пищевода кровотечения. В исследовании D. Lim и соавт. почти у 1/2 пациентов наблюдалась коинфекция других органов, включая гортань, желудок, двенадцатиперстную и ободочную кишку [61].

В настоящее время считается, что ЦМВ-инфекция у иммунокомпетентных пациентов не требует лечения, однако риски и преимущества специфического противовирусного лечения для тяжелобольных пациентов не рассмотрены должным образом. Стоит отметить, что в большинстве описанных в литературе случаев ЦМВ-эзофагита пациенты получали терапию ганцикловиrom с положительным эффектом [14, 61].

Кандидозный эзофагит

Эпидемиология

Кандидоз пищевода – наиболее распространенная причина инфекционного эзофагита. В 2017 г. в мире общий уровень заболеваемости кандидозом пищевода среди взрослого населения составил 5,2% [5].

У здоровых лиц *Candida* считается представителем нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако в результате чрезмерного роста грибка в пищеводе, нарушения клеточного иммунитета или совокупности этих факторов данный микроорганизм может стать причиной эзофагита. Также развитию кандидоза способствует повреждение СО пищевода [4]. Основными звеньями патогенеза грибов рода *Candida* являются продукция большого количества адгезинов и ферментов, определяющих инвазивность, а также способность формировать биопленки, которые снижают восприимчивость микроорганизма к противогрибковой терапии и иммунному ответу [22]. Из всех видов *Candida* самый распространенный – *Candida albicans* [4, 8]. Инфицирование *C. albicans* считается наиболее часто ассоциирован-

Степени тяжести кандидозного эзофагита согласно классификация В. Kodsí и соавт. [71]

Степень тяжести	Эндоскопическая картина
1-я	СО пищевода покрыта несколькими приподнятыми белыми бляшками до 2 мм, гиперемирована, отек и эрозивные дефекты СО отсутствуют
2-я	Множественные приподнятые белые бляшки более 2 мм, СО гиперемирована, отечна, дефекты СО отсутствуют
3-я	Сливающиеся, линейные и узловатые приподнятые бляшки с гиперемией и выраженным изъязвлением
4-я	Наблюдается картина, как при 3-й степени. СО разрыхлена. Может определяться сужение просвета пищевода

ным фактором риска развития инфекционного эзофагита у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и обнаруживается примерно у 50% лиц с наличием жалоб [2]. В ряде исследований продемонстрировано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с развитием кандидозной инфекции пищевода наблюдалось более низкое количество CD4+ клеток, чем у пациентов с ограниченным поражением ротоглотки, что позволяет сделать вывод о корреляции тяжести иммунодефицита с распространением кандидозной инфекции [15]. Также к факторам, предрасполагающим к развитию инфекции, относятся сахарный диабет, гемобластозы, длительная терапия ингаляционными стероидами, иммуносупрессивными препаратами, препаратами, подавляющими кислотность, и антибиотиками широкого спектра действия [66–68].

Боль или затруднение при глотании – самая частая жалоба при кандидозной инфекции пищевода [3]. Однако заболевание может протекать бессимптомно. В исследовании К. Mimidis и соавт. продемонстрировано, что среди пациентов, у которых отсутствовал какой-либо фактор, предрасполагающий к развитию кандидозного эзофагита, чаще встречались случаи бессимптомного течения заболевания. К тому же выявлено, что данные эндоскопического исследования не коррелировали ни с наличием факторов риска, ни с тяжестью проявления симптомов. Следовательно, кандидозный эзофагит может быть обнаружен у лиц без явных предрасполагающих факторов риска и клинических симптомов [69].

Эндоскопическая картина

При проведении обследования на СО пищевода выявляются белые и белесовато-желтые бляшки и бляшкоподобные налеты, расположенные диффузно по всему пищеводу или локализованные в верхнем, среднем или дистальном сегменте пищевода, налет с трудом снимается биопсийными щипцами, и после его удаления остаются участки осадения СО [1–5, 14]. Согласно исследованию, проведенному N. Asayama и соавт. [70], снижение иммунной функции пациентов коррелировало со степенью тяжести кандидозного поражения пищевода по классификации В. Kodsí и соавт. (см. таблицу) [71].

Морфологическая картина

При гистологическом исследовании биопсийного материала из подозрительных участков наблюдаются десквамированный паракератоз, острое воспаление, внутриэпителиальный лимфоцитоз и отслоение эпителиальных клеток с грибковой инвазией в эпителий. *Candida* может обнаруживаться в виде бластоконоидий, псевдогиф, реже истинных гиф [22]. Гистологически кандидозный эзофагит подтверждается по наличию псевдогиф, инвазирующих в отделяемый или неповрежденный плоский эпителий. Наряду со

стандартным окрашиванием гематоксилин-эозином существуют дополнительные способы окрашивания грибов, обеспечивающие дополнительную визуализацию, такие как метенамин серебра и PAS-реакция. Ранее считалось, что эзофагоскопия является «золотым стандартом» диагностики кандидоза пищевода, однако, согласно результатам исследования М. Alsomali и соавт., точность диагностики при проведении эндоскопического исследования составила 46%, таким образом, для окончательного подтверждения диагноза также необходимы результаты гистопатологического исследования [5].

Лечение

Пациентам с иммунодефицитом, в частности больным СПИДом, при подозрении на кандидоз пищевода (жалобы на дисфагию и одиофагию, кандидоз ротоглотки), как правило, назначают эмпирическую терапию противогрибковыми препаратами без проведения эндоскопического вмешательства. Если в течение 3–5 дней симптомы не исчезают, для уточнения диагноза необходимо выполнить эзофагоскопию со взятием биоптата [2, 4]. Кандидозный эзофагит требует назначения системной противогрибковой терапии. Первой линией терапии является пероральное или внутривенное назначение флюконазола. Внутривенная терапия назначается пациентам, которые не могут принимать препараты перорально. Рекомендуются препараты 1-й линии флуконазол следует назначать с начальной дозировки 400 мг, затем по 200–400 мг 1 раз в день в течение 14–21 дня [4]. Корректировка дозы рекомендуется при развитии значительной почечной недостаточности. Другие азолы, такие как вориконазол или итраконазол, демонстрируют аналогичную эффективность при кандидозной инфекции, однако ввиду более высокой частоты возникновения побочных эффектов они относятся к препаратам 2-й линии выбора [14, 72]. При неэффективности терапии 1-й линией выбора, которая определяется как сохранение симптоматики в течение 7–14 дней от начала лечения, назначается альтернативный азольный препарат, также могут быть применены другие классы противогрибковой терапии, включая эхинокандины и полиены [14]. Назначение профилактических противогрибковых схем (пероральный прием флуконазола в дозе 200 мг 3 раза в неделю) рекомендуется для пациентов со случаями тяжелого рецидивирующего эзофагита или у ВИЧ-инфицированных пациентов с крайне низким уровнем CD4+ клеток [14].

Кандидозный эзофагит у иммунокомпетентных лиц

Candida склонна к чрезмерному росту в условиях, при которых происходит нарушение иммунной регуляции на уровне СО, структурной целостности пищевода или его двигательной функции [14]. Назначение топических кортикостероидов при ЭоЭ является важным фактором риска

развития кандидозной инфекции, что связано с нарушением естественной защиты СО. В условиях длительной терапии кортикостероидами уровень заболеваемости кандидозным эзофагитом колеблется от 5 до 30% [14, 73]. Препараты, подавляющие кислотность, в частности ингибиторы протонной помпы, также увеличивают риск развития кандидоза пищевода, что подтверждает гипотезу о защитной функции кислотного барьера ЖКТ [66]. Структурные и функциональные заболевания пищевода, такие как ахалазия кардии, склеродермия, диффузный спазм пищевода, болезни оперированного желудка, являются predisposing факторами развития кандидозной инфекции пищевода у иммунокомпетентных лиц ввиду нарушения транспорта пищевого болюса и как следствие – усиления грибкового роста [14, 68].

При бессимптомной форме заболевания лечение может быть отсрочено, поскольку в большинстве случаев наблюдается спонтанное выздоровление [14, 74]. Иммунокомпетентным лицам в случаях возникновения симптомов назначается системная противогрибковая терапия препаратами 1-й линии в той же дозировке, которая рекомендована при лечении пациентов с иммуносупрессией [14].

Туберкулез пищевода

Эпидемиология

В развитых странах туберкулез ЖКТ встречается крайне редко и в большинстве случаев диагностируется у пациентов с иммуносупрессией [75]. Общая распространенность туберкулезного поражения пищевода составляет около 4,86% от всех форм гастроинтестинального туберкулеза [76].

Патогенез

Как правило, туберкулез пищевода – вторичное заболевание, наиболее частым первичным очагом являются легкие и лимфатические узлы средостения [77]. Случаи первичного туберкулезного поражения пищевода встречаются крайне редко ввиду того, что бактерицидное действие слюны, защитные свойства слизи и устойчивость многослойного плоского эпителия к инфекционному агенту препятствуют инфицированию СО микобактериями [78, 79].

Обычно туберкулез пищевода пропускают как возможную причину формирования стриктуры, к тому же нередко заболевание может имитировать злокачественное новообразование пищевода [77, 80]. Ведущими симптомами туберкулеза пищевода являются дисфагия и загрудинная боль, а также лихорадка неясного генеза и снижение массы тела [76, 77]. В некоторых случаях заболевание может проявиться рвотой кровью вследствие изъязвления пищевода [78].

Эндоскопическая картина

Чаще всего в патологический процесс вовлекается средняя треть пищевода, реже – нижняя треть [77]. Выделяют три формы туберкулеза пищевода – язвенную, стенолитическую и милиарную [78, 79]. Наиболее распространенной формой считается язвенная. При проведении эндоскопического исследования обнаруживается глубокий язвенный дефект с подрытыми краями, дно которого покрыто гнойным налетом. На СО вокруг язвы видны мелкие туберкулезные бугорки. Реже встречаются множественные плоские язвы овальной формы, дно которых покрыто желто-серым фибринозным налетом с казеозным распадом в центре. При стенолитической форме сужение пищевода возникает из-за склеротического утолщения мышечного слоя либо вследствие

рубцового стеноза язвенного дефекта. В случаях, когда туберкулез проявляется инфильтративным ростом в просвет пищевода, требуется дифференциальная диагностика с онкологическим процессом. Крайне редко онкологический процесс и туберкулез пищевода могут развиваться одновременно [77]. Милиарная форма встречается редко и характеризуется мелкими поверхностными узелками серого цвета, располагающимися в подслизистом слое [79].

Морфологическая картина

Плотность туберкулезных гранул в ткани инфицированных органов может быть низкой. Кроме того, туберкулезные гранулемы расположены в подслизистом слое, который часто недостаточно представлен в образцах биопсии, что подчеркивает необходимость множественного и глубокого взятия образцов ткани у пациентов с подозрением на туберкулез пищевода [75]. Во время гистологического исследования идентифицируется характерная гранулематозная воспалительная реакция с формированием казеозных и неказеозных гранул, в которых присутствуют многоядерные гигантские клетки, окруженные валом лимфоцитов [22].

При проведении компьютерной томографии выявляется медиастинальная лимфоаденопатия, однако сходная картина может наблюдаться и у пациентов со злокачественным новообразованием пищевода [3]. При рентгенографии пищевода с сульфатом бария могут выявляться изъязвления СО, псевдоопухолевые массы, стриктуры, дефект наполнения в средней и нижней трети пищевода. Для постановки диагноза туберкулеза пищевода необходимы проведение цитологического и гистологического исследований материалов биопсии, обнаружение микобактерий туберкулеза [3, 77]. Осложнения заболевания включают в себя кровотечения из язвенного дефекта, образование трахео-, бронхо- и плевропищеводных свищей, развитие гнойного медиастинита, плеврита, пневмонии, в редких случаях формирование стриктур пищевода [1, 3, 78–80].

Лечение

Как и при любых проявлениях активного заболевания, туберкулез пищевода лечится с помощью противотуберкулезных средств от 6 до 9 мес [14]. Противотуберкулезная терапия у пациентов с туберкулезом пищевода дает положительные результаты [3, 77].

Эзофагит, вызванный ВПЧ

ВПЧ чаще всего ассоциируется с раком шейки матки и развитием генитальных папиллом [81]. В клинической практике пищеводные проявления ВПЧ-инфекции встречаются редко [82, 83]. ВПЧ считается фактором риска развития плоскоклеточных папиллом пищевода, которые являются редкими доброкачественными поражениями пищевода и визуализируются как полиповидные образования с локализацией в дистальных отделах пищевода, чаще всего бессимптомные, и случайно выявляются при проведении эндоскопического исследования [1, 82, 84]. В настоящее время взаимосвязь папилломавирусной инфекции и пищевода папилломатоза все еще не доказана. В литературе описан клинический случай, когда после введения вакцины ВПЧ произошло улучшение состояния пациента [85]. Согласно результатам исследования D. Lavergne и соавт. ДНК ВПЧ содержали 63,6% образцов, взятых из папиллом пищевода, 34,5 и 26,4% взятых из плоскоклеточных карцином среди населения Китая и Южной

Африки соответственно [86]. Однако необходимы более масштабные проспективные исследования для точного определения роли ВПЧ в развитии плоскоклеточных папиллом и канцерогенезе пищевода. У иммунокомпетентных лиц заболевание встречается крайне редко [83].

Эзофагит, вызванный ВПЧ, протекает бессимптомно. Поражения, как правило, обнаруживаются в средней и дистальной части пищевода. Они могут проявляться в виде эритематозных пятен, белых бляшек, узелков. Диагноз ВПЧ-эзофагит ставится на основании гистологического исследования. При проведении иммуногистохимического исследования выявляются койлоцитоз, деформированные и гигантские клетки [87].

Лечение

Поскольку ВПЧ-эзофагит в большинстве случаев протекает бессимптомно, лечение обычно не требуется. Системный интерферон α , блемифин и этопозид применялись в терапии заболевания [87].

Эзофагит, вызванный вирусом ветряной оспы

Вирус ветряной оспы является относительно редкой причиной инфекционного эзофагита у взрослых. Тем не менее у пациентов с ослабленным иммунитетом заболевание протекает крайне тяжело [2]. К основным жалобам относятся дисфагия и одинопфагия, дерматологические проявления заболевания с зудящими везикулярными поражениями. Эндоскопическая картина может варьировать от везикул до некротических изъязвлений без каких-либо характерных проявлений. При гистологическом исследовании наблюдаются баллонная дегенерация, многоядерные гигантские клетки и внутриядерные тельца включения (эозинофильные) [2, 8]. Для постановки окончательного диагноза необходимы вирусологическое исследование и иммуногистохимическое окрашивание [2]. При эзофагите, вызванном вирусом ветряной оспы, назначается ацикловир, фамцикловир или фоскарнет (в резистентных к ацикловиру случаях) [87].

Обсуждение

Ранее инфекционные поражения пищевода рассматривались в основном как маркер иммунодефицита, поскольку, действительно, количество случаев инфекционных эзофагитов у пациентов с ослабленным иммунитетом весьма значительно. Однако в настоящее время наблюдается тенденция к росту заболеваемости у здоровых лиц.

Патогенез развития инфекционного эзофагита у данной категории пациентов пока еще до конца неясен, вероятно, существует ряд факторов, предрасполагающих к развитию заболевания. Важным фактором риска является снижение местного иммунитета вследствие нарушения структурной целостности пищевода, его двигательной функции и иммунной регуляции на уровне СО [14, 31, 36, 68]. Большую роль в нарушении естественной защиты слизистой пищевода иг-

рает прием топических кортикостероидов, в частности при ЭоЭ, распространенность которого также растет [14, 17]. В мировой литературе описаны случаи сочетанного развития инфекционного и ЭоЭ среди иммунокомпетентных лиц, однако дискуссия о том, какой патологический процесс первичен, продолжается [38–43]. Стоит отметить рост кислотозависимых заболеваний верхних отделов ЖКТ и ассоциированное с этим увеличение кратности и длительности приема антисекреторных препаратов, которые также могут являться фактором, предрасполагающим к развитию инфекции [17, 31, 36, 66].

Наблюдается тенденция и к общему снижению резистентности организма к инфекционным заболеваниям. Наряду с заболеваниями, связанными с относительным ослаблением иммунной системы, такими как сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, алкоголизм, значительную роль играет глобальное воздействие со стороны окружающей среды [14, 88–90]. Экологические факторы, социально-экономические условия также влияют на распространение инфекционных заболеваний [88, 89]. Такие процессы, как урбанизация, загрязнение воздуха, изменения климата, представляют собой важные аспекты, влияющие на иммунный статус человека [88]. Психологический стресс, неправильное питание, малоподвижный образ жизни, изменения в микробиоме – все это является предикторами развития заболевания, приводящими к снижению антивирусного иммунного ответа, увеличению восприимчивости организма к инфекционному агенту и способствующими его персистенции в организме хозяина [37, 88–92]. Определенную роль играют нерациональное использование антибиотиков и ассоциированный с этим рост антибиотикорезистентности [88].

Таким образом, можно предположить, что тенденция к росту заболеваемости инфекционным эзофагитом среди иммунокомпетентных лиц обусловлена совокупностью факторов, влияющих как на местный иммунный ответ, так и на общее снижение резистентности организма. Однако вопрос понимания основ этиологии и патогенеза инфекционного поражения пищевода у здоровых лиц требует дальнейшего более глубокого изучения.

Заключение

Инфекционные поражения пищевода приобретают все большее значение в связи с их неуклонным ростом как среди пациентов с иммунодефицитом, так и среди здоровых лиц. Несмотря на то, что инфекционный эзофагит среди иммунокомпетентных лиц встречается реже, чем среди пациентов с иммунодефицитом, необходимо допускать возможность существования заболевания у данной категории пациентов и включать его в дифференциальный диагноз. Ранняя диагностика инфекционного эзофагита крайне важна для выработки эффективной тактики лечения и как следствие – снижения риска развития осложнений и неблагоприятных исходов заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hoversten P, Kamboj A, Katzka D. Infections of the esophagus: an update on risk factors, diagnosis, and management. *Dis Esophagus*. 2018;31(12). doi: 10.1093/dote/doy094
2. Mulhall BP, Wong RK. Infectious esophagitis. Current treatment options in gastroenterology. 2003;6(1):55-70. doi: 10.1007/s11938-003-0034-5
3. Wilcox CM. Esophagitis in the immunocompromised host. In: Castell DO, Richter JE, eds. The esophagus, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2012:724-39. doi: 10.1002/9781444346220.ch39
4. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015 [Ivashkin VT, Juschuk ND, Maev IV, et al. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniju infekcionnogo jezo-fagita. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015 (In Russ.)].
5. Alsomali MI, Arnold MA, Frankel WL, et al. Challenges to "Classic" esophageal candidiasis. *Am J Clin Pathol*. 2017;147:33-42. doi: 10.1093/ajcp/aqw210
6. Robertson KD, Mehta D. Esophageal Candidiasis. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537268/>
7. Wilcox CM, Karowe MW. Esophageal infections: etiology, diagnosis, and management. *Gastroenterologist*. 1994;2:188-206.
8. Baehr PH, McDonald GB. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 1994;106:509-32. doi: 10.1016/0016-5085(94)90613-0
9. McGuinness FE. Tuberculosis of the Gastrointestinal Tract and Peritoneum. In: Clinical Imaging in Non-Pulmonary Tuberculosis. Springer, Berlin, Heidelberg. 2000.
10. Gill RA, Gebhard RL, Dozeman RL, Sumner HW. Shingles esophagitis: endoscopic diagnosis in two patients. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1984;30:26-7. doi: 10.1016/s0016-5107(84)72290-5
11. Winkler B, Capo V, Reumann W, et al. Human papillomavirus infection of the esophagus. A clinicopathologic study with demonstration of papillomavirus antigen by the immunoperoxidase technique. *Cancer*. 1985;55:149-55. doi: 10.1002/1097-0142(19850101)55:1<149::aid-cncr2820550123>3.0.co;2-9
12. Rosołowski M, Kierzkiewicz M. Etiology, diagnosis and treatment of infectious esophagitis. *Prz Gastroenterol*. 2013;8(6):333-7. doi: 10.5114/pg.2013.39914
13. Forrest G. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterology*. 2004;20(1):16-21. doi: 10.1097/00001574-200401000-00005
14. Ahuja NK, Clarke JO. Evaluation and Management of Infectious Esophagitis in Immunocompromised and Immunocompetent Individuals. *Curr Treatment Options Gastroenterol*. 2016;14. doi: 10.1007/s11938-016-0082-2
15. Lopez-Dupla M, Mora Sanz P, Pintado Garcia V. Clinical, endoscopic, immunologic, and therapeutic aspects of oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV-infected patients: a survey of 114 cases. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1771-6.
16. Itoh T, Takahashi T, Kusaka K, et al. Herpes simplex esophagitis from 1307 autopsy cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:12. doi: 10.1046/j.1440-1746.2003.03166.x
17. Hoversten P, Wu T-T, Katzka D. Variations in the Clinical Course of Patients With Herpes Simplex Virus Esophagitis Based on Immunocompetence and Presence Underlying Esophageal Disease: 413. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:243-5. doi: 10.14309/00000434-201810001-00413
18. Шулепова А.Г., Минускин О.Н., Данилов Д.В., Бондарева К.А. Изучение персистенции вирусной инфекции в слизистой оболочке пищевода и ее возможная роль в развитии эрозивного эзофагита; лечебные подходы. *Кремлевская медицина. Клин. вестн*. 2017;3:105-11 [Shuleshova AG, Minushkin ON, Danilov DV, Bondareva KA. Izuchenie persistencii virusnoi infekcii v slizistoï obolochke pishhevoda i ee vozmognaja rol' v razvitii jerozivnogo jezo-fagita; lechebnye podhody. *Kremlevskaja medicina. Klin. vestn*. 2017;3:105-11 (In Russ.)].
19. Jones C. Alphaherpesvirus latency: its role in disease and survival of the virus in nature. *Advanc Virus Res*. 1998;51:81-133. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60784-8
20. Wagner EK, Bloom DC. Experimental investigation of herpes simplex virus latency. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(3):419-43. doi: 10.1128/cmr.10.3.419
21. Clinton J. Herpes Simplex Virus Type 1 and Bovine Herpesvirus 1 Latency. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(1):79-95. doi: 10.1128/CMR.16.1.79-95.2003
22. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition 8th Vinay Kumar Abul Abbas Nelson Fausto Jon Aster. 2014.
23. Mosimann F, Cuenoud PF, Steinhauslin F, Wauters JP. Herpes simplex esophagitis after renal transplantation. *Transplant Int*. 1994;7(2):79-82. doi: 10.1111/j.1432-2277.1994.tb01224.x
24. McBane RD, Gross JB Jr. Herpes esophagitis: clinical syndrome, endoscopic appearance, and diagnosis in 23 patients. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1991;37:600-3. doi: 10.1016/s0016-5107(91)70862-6
25. Burring KF, Borchard F, Feiden W, Pftizer P. Herpes oesophagitis. II. Electron microscopical findings. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984;404:177-85. doi: 10.1007/bf00704062
26. Feiden W, Borchard F, Burring KF, Pftizer P. Herpes oesophagitis. I. Light microscopical and immunohistochemical investigations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984; 404:167-76. doi: 10.1007/bf00704061
27. Jazeron JF, Barbe C, Frobert E, et al. Virological diagnosis of herpes simplex virus 1 esophagitis by quantitative real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2012;50:948-52. doi: 10.1128/jcm.05748-11
28. Canalejo E, García DF, Cabello N, García MJ. Herpes esophagitis in healthy adults and adolescents: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine*. 2010;89(4):204-10. doi: 10.1097/md.0b013e3181e949ed
29. Marinho AV, Bonfim VM, de Alencar LR, et al. Herpetic esophagitis in immunocompetent medical student. *Case Rep Infect Dis*. 2014;2014:930459. doi: 10.1155/2014/930459
30. Wishingrad M. Sexually transmitted esophagitis: primary herpes simplex virus type 2 infection in a healthy man. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:845-6. doi: 10.1016/s0016-5107(99)70172-0
31. DiPalma JA, Brady CE. Herpes simplex esophagitis in a nonimmunosuppressed host with gastroesophageal reflux. *Gastrointest Endosc*. 1984;30:24-5. doi: 10.1016/s0016-5107(84)72289-9
32. Galbraith JCT, Shafran SD. Herpes simplex esophagitis in the immunocompetent patient: report of four cases and review. *Clin Infect Dis*. 1992;14:894-901. doi: 10.1093/clinids/14.4.894
33. Buss DH, Scharyj M. Herpes virus infection of the esophagus and other visceral organs in adults. Incidence and clinical significance. *Am J Med*. 1979;66:457-62. doi: 10.1016/0002-9343(79)91068-4
34. Genereau T, Rozenberg F, Bouchaud O, et al. Herpes esophagitis: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*. 1997;3:397-407. doi: 10.1111/j.1469-0691.1997.tb00275.x
35. Nash G, Ross JS. Herpetic esophagitis: a common cause of esophageal ulceration. *Hum Pathol*. 1974;5:339-45. doi: 10.1016/s0046-8177(74)80116-4
36. Pazin GJ. Herpes simplex esophagitis after trigeminal nerve surgery. *Gastroenterology*. 1978;74:741-3. doi: 10.1016/0016-5085(78)90254-8
37. Ashcraft KA, Hunzeker J, Bonneau RH. Psychological stress impairs the local CD8+ T cell response to mucosal HSV-1 infection and allows for increased pathogenicity via a glucocorticoid receptor-mediated mechanism. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(7):951-63. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.04.010
38. Lindberg G, Eldik R, Saboorian M. A case of herpes esophagitis after fluticasone propionate for eosinophilic esophagitis. Nature clinical practice. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;5:527-30. doi: 10.1038/npcgasthep1225
39. Zimmermann D. Acute Herpes Simplex Viral Esophagitis Occurring in 5 Immunocompetent Individuals With Eosinophilic Esophagitis. *ACG Case Reports J*. 2016;3:165-8. doi: 10.14309/crj.2016.38
40. Franulovic ZO, Lesar T, Busic N, Tešović G. Herpes simplex primo infection in an immunocompetent host with eosinophilic esophagitis. *Pediatr Int*. 2013;55(3):e38-41. doi: 10.1111/ped.12027
41. Squires KA, Cameron DJ, Oliver M, de Fonseca Junqueira JC. Herpes simplex and eosinophilic oesophagitis: The chicken or the egg? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):246-50. doi: 10.1097/mpg.0b013e318175b7b3

42. Monsanto P, Almeida N, Cipriano MA, et al. Concomitant herpetic and eosinophilic esophagitis: A causality dilemma. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75(3):361-3.
43. Sherrill JD, Kc K, Wu D, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol.* 2014;7(3):718-29. doi: 10.1038/mi.2013.90
44. Kato S, Yamamoto R, Yoshimitsu S, et al. Herpes simplex esophagitis in the immunocompetent host. *Dis Esophagus.* 2005;18(5):340-4. doi: 10.1111/j.1442-2050.2005.00510.x
45. Ramanathan J, Rammouni M, Baran Jr J, et al. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: an overview. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2171-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02299.x
46. Шестакова И.В., Малышев Н.А., Лебедев В.В. и др. Клинические рекомендации. Цитомегаловирусная болезнь у взрослых. 2016 [Shetstakova IV, Malyshev NA, Lebedev VV, et al. Klinicheskie rekomendatsii. Citomegalovirusnaya bolezn' u vzroslykh. 2016 (In Russ.)]. https://medi.ru/klinicheskije-rekomendatsii/tsitomegalovirusnaya-boleznu-vzroslykh_14305/
47. Wang HW, Kuo CJ, Lin WR, et al. The clinical characteristics and manifestations of cytomegalovirus esophagitis. *Dis Esophagus.* 2016;29:392-9. doi: 10.1111/dote.12340
48. Marques S, Carmo J, Pinto D, et al. Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract: a 10-year retrospective study. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24:262-8. doi: 10.1159/000479232
49. Bonetti LR, Losi L, Greagorio C, et al. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:1228-35. doi: 10.3109/00365521.2011.594083
50. Péter A, Telkes G, Varga M, et al. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant.* 2004;18:580-4. doi: 10.1111/j.1399-0012.2004.00230.x
51. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Prospective endoscopic characterization of cytomegalovirus esophagitis in AIDS. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:481-4. doi: 10.1016/s0016-5107(94)70215-2
52. Featherstone RJ, Camero LG, Khatib R, et al. Massive esophageal bleeding in achalasia complicated by cytomegalovirus esophagitis. *Ann Thorac Surg.* 2005;59:1021-2. doi: 10.1016/0003-4975(94)00744-r
53. Kanda K, Kume K, Yoshikawa I, et al. Cytomegalovirus esophagitis with massive upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:741-3. doi: 10.1016/s0016-5107(04)00184-1
54. Mayeux GP, Smith JW. Massive esophageal bleeding from cytomegalovirus esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:626. doi: 10.1016/0003-4975(94)00744-r
55. Theise ND, Rotterdam H, Dieterich D. Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: diagnosis by endoscopic biopsy. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:1123-6.
56. Maiorana A, Baccarini P, Foroni M, et al. Human cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in apparently immunocompetent patients. *Hum Pathol.* 2003;34:1331-6. doi: 10.1016/j.humpath.2003.08.005
57. Weile J, Streeck B, Muck J, et al. Severe cytomegalovirus-associated esophagitis in an immunocompetent patient after short-term steroid therapy. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3031-3. doi: 10.1128/jcm.00143-09
58. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Viol J.* 2008;5:47. doi: 10.1186/1743-422x-5-47
59. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1603-6. doi: 10.1086/379711
60. Limaye AP, Kirby KA, Rubinfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA.* 2008;300:413-22. doi: 10.1001/jama.2008.697
61. Lim DS, Lee TH, Jin SY, et al. Cytomegalovirus esophagitis in an immunocompetent patient: case report. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25:571-4. doi: 10.5152/tjg.2014.4073
62. Sylwester AW, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med.* 2005;202:673-85. doi: 10.1084/jem.20050882
63. Greenberg PD, Riddell SR. Deficient cellular immunity-finding and fixing the defects. *Science.* 1999;285:546-51. doi: 10.1126/science.285.5427.546
64. Reddehase MJ. Antigens and immunoevasins: opponents in cytomegalovirus immune surveillance. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:831-44. doi: 10.1038/nri932
65. Einsele HE, Rufer RN, Sinzger C, et al. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood.* 2002;99:3916-22. doi: 10.1182/blood.v99.11.3916
66. Daniell HW. Acid suppressing therapy as a risk factor for Candida esophagitis. *Dis Esophagus.* 2016;29:479-83. doi: 10.1111/dote.12354
67. Yakoob J, Jafri W, Abid S, et al. Candida esophagitis: risk factors in non-HIV population in Pakistan. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2328-31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07772.x
68. Underwood JA, Williams JW, Keate RF. Clinical findings and risk factors for Candida esophagitis in outpatients. *Dis Esophagus.* 2003;16:66-9. doi: 10.1046/j.1442-2050.2003.00305.x
69. Mimidis K, Papadopoulos V, Margaritis V, et al. Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with Candida oesophagitis: Are they always present? *Int J Clin Pract.* 2005;59:210-3. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00249.x
70. Asayama N, Nagata N, Shimbo T, et al. Relationship between clinical factors and severity of esophageal candidiasis according to Kodsi's classification. *Dis Esophagus.* 2014;27:214-9. doi: 10.1111/dote.12102
71. Kodsi BE, Wickremesinghe C, Kozinn PJ, et al. Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases. *Gastroenterology.* 1976;71:715-9. doi: 10.1016/s0016-5085(76)80347-2
72. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35. doi: 10.1086/596757
73. Von AU, Malfertheiner P. Eosinophilic esophagitis – treatment of eosinophilic esophagitis with drugs: corticosteroids. *Dig Dis.* 2014;32:126-9. doi: 10.1159/000357089
74. Lee SP, Sung IK, Kim JH, et al. The clinical course of asymptomatic esophageal candidiasis incidentally diagnosed in general health inspection. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50:1444-50. doi: 10.3109/00365521.2015.1057519
75. Welzel TM, Kawan T, Bohle W, et al. An unusual cause of dysphagia: esophageal tuberculosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010;19: 321-4. doi: 10.1055/s-0029-1225742
76. Кузьмина О.А., Таланова О.С., Холева А.О. и др. Туберкулез пищевода. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Мед. науки. 2012;4(24):82-9 [Kuz'mina OA, Talanova OS, Holeva AO, et al. Tuberkulez pishhevoda. Izvestija vysshih uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Med. nauki. 2012;4(24):82-9 (In Russ.)].
77. Jain SK, Jain S, Jain M, Yaduvanshi A. Esophageal tuberculosis: is it so rare? Report of 12 cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:287-91. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05456.x
78. Jain SS, Somani PO, Mahey RC, et al. Esophageal tuberculosis presenting with hematemesis. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(11):581-3. doi: 10.4253/wjge.v5.i11.581
79. Чернеховская Н.Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка. М.: МЕДпресс-информ, 2010 [Chernehovskaja NE. Endoscopic diagnosis of diseases of the esophagus, stomach. Moscow: MEDpress-inform, 2010 (In Russ.)].
80. Mbiine, et al. Tuberculosis as a primary cause of oesophageal stricture: a case report. *J Cardiothor Surg.* 2018;13:58. doi: 10.1186/s13019-018-0743-4
81. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27. doi: 10.1056/nejmoa021641
82. Bohn OL, Navarro L, Saldivar J, Sanchez-Sosa S. Identification of human papillomavirus in esophageal squamous papillomas. *World J Gastroenterol.* 2008;14:7107. doi: 10.3748/wjg.14.7107
83. Quarto G, Sivero L, Somma P, et al. A case of infectious esophagitis caused by human papilloma virus. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54:317-21.
84. Tabatabaei SA, Moghadam NA, Ahmadinejad M, et al. Giant esophageal squamous papilloma: a case report. *J Dig Dis.* 2009. doi: 10.1111/j.1751-2980.2009.00390.x
85. Gençdal G, Degirmencioglu S, Akyıldız M. Diffuse esophageal squamous papillomatosis covering the entire esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:A28. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.020

86. Lavergne D, de Villiers E-M. Papillomavirus in esophageal papillomas and carcinomas. *Int J Cancer*. 1999;80:681-4. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990301)80:5<681::aid-ijc8>3.0.co;2-a
87. Devuni D, Birk J, et al. Esophagitis Differential Diagnoses. Medscape article/174223. 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/174223-differential>
88. Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. Modern Infectious Disease Epidemiology: Concepts, Methods, Mathematical Models, and Public Health. 2010. doi: 10.1007/978-0-387-93835-6
89. Brodin P, Jojic V, Gao T, et al. Variation in the Human Immune System Is Largely Driven by Non-Heritable Influences. *Cell*. 2015;160:37-47. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.020
90. Liston A, Carr E, Linterman M. Shaping Variation in the Human Immune System. *Trends Immunol.* 2016;37:637-46. doi: 10.1016/j.it.2016.08.002
91. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336:1268-73. doi: 10.1126/science.1223490
92. Gjevestad GO, et al. Effects of exercise on gene expression of inflammatory markers in human peripheral blood cells: a systematic review. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015;9:34. doi: 10.1007/s12170-015-0463-4

Поступила 18.05.2020

Диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника

И.Г. Бакулин, Е.Б. Авалуева, Л.С. Орешко, С.И. Ситкин, М.А. Шевяков, М.Ю. Серкова, Е.А. Семенова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В обзоре представлены современные сведения о патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК), взаимосвязи эндогенных и экзогенных факторов с развитием симптомов СРК, освещены вопросы диетотерапии, подробно рассматриваются диеты, традиционно назначаемые в схемах лечения СРК, и диеты, такие как FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) и безглютеновая диета, представляющие наиболее перспективными и оказывающими положительный эффект на симптоматику СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диетотерапия, FODMAP, безглютеновая диета.

Для цитирования: Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С. и др. К вопросу о диетотерапии при синдроме раздраженного кишечника. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 118–127. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000759

Diet therapy for irritable bowel syndrome

I.G. Bakulin, E.B. Avalueva, L.S. Oreshko, S.I. Sitkin, M.A. Shevyakov, M.U. Serkova, E.A. Semenova

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The review provides present information on the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS), the relationship of endogenous and exogenous factors with the development of IBS-symptoms, questions of diet therapy are discussed, diets traditionally prescribed in IBS treatment and diets, such as FODMAP and gluten-free diet, which are the most promising and have a positive effect on the symptoms of IBS.

Key words: irritable bowel syndrome, diet therapy, FODMAP, gluten-free diet.

For citation: Bakulin I.G., Avalueva E.B., Oreshko L.S., et al. Diet therapy for irritable bowel syndrome. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 118–127. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000759

БГД – безглютеновая диета

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

СО – слизистая оболочка

СРК – синдром раздраженного кишечника

BDA (British Dietetic Association) – Британская диетическая ассоциация

FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) – диета со сниженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов

Введение

Согласно Римским критериям IV пересмотра синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, которая возникает по меньшей мере 1 раз в неделю и характеризуется следующими признаками (2 или более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 мес при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес. СРК наблюдается у 10–15% населения, однако лишь 25–30% из этих больных обращаются за медицинской помощью. У женщин СРК развивается чаще, чем у мужчин. Диагноз у большинства больных устанавливают в возрасте от 30 до 50 лет. Достаточно часто, у 15–44,6% больных, СРК сочетается с синдромом функциональной диспепсии [1].

СРК представляет собой гетерогенное функциональное расстройство с многофакторной этиологией. Это заболевание со сложным патогенезом, включающим висцеральную гиперчувствительность, различные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, повышенную проницаемость кишечного барьера, иммунную активацию, изменения микробиоты, а ведущим звеном патогенеза является нарушение взаимодействия между мозгом и кишечником [2].

Полагают, что в патогенезе СРК участвуют различные факторы, которые возможно разделить на 3 основные группы [3]:

1. Факторы хозяина (нарушения желудочно-кишечной моторики, висцеральная гиперчувствительность, нарушения взаимодействия «мозг–кишечник», повышенная проницаемость кишечника, активация иммунитета слизистой оболочки – СО кишечника).
2. Пристеночные, или люминальные, факторы (дисбиоз, нейроэндокринные медиаторы, желчные кислоты).
3. Факторы окружающей среды (психосоциальный дистресс, характер питания, медикаментозные средства, пищевые добавки, антибиотики, кишечная инфекция).

Управление СРК требует мультимодального подхода, включая фармакологические, психологические, а также дополнительные и альтернативные методы.

Согласно клиническим исследованиям пациенты с СРК в 64–89% случаев указывают, что симптомы их заболевания могут быть спровоцированы приемом пищи или определенных пищевых продуктов [4]. Одна часть пациентов с СРК полагают, что их симптомы вызваны пищевой непереносимостью, особенно непереносимостью пищевых продуктов, содержащих легкобродящие углеводы и жиры животного происхождения [5]. Другая часть пациентов с СРК сообщает как минимум об одном продукте питания, который, по их мнению, триггер для появления кишечных расстройств. Наи-

более распространенными пищевыми триггерами являются те, которые неполностью усваиваются в тонкой кишке из-за отсутствия подходящих гидролазных ферментов или неполного всасывания (например, молочные продукты, бобы/чечевица, яблоко и мука), продукты, богатые биогенными аминами (например, вино/пиво, салями и сыр), продукты, выделяющие гистамин (например, молоко, вино/пиво и свинина), а также жареные и жирные продукты [6]. В ряде исследований роль триггеров диетических продуктов при СРК объяснена атипичными модуляторными механизмами кишечника в ответ на стимуляцию кишечных рецепторов, опосредованных питательными веществами [7]. Кроме того, пищевые продукты могут содержать потенциальный ассортимент химических веществ (например, салицилаты) и физических компонентов, которые могут вызывать у людей с повышенной чувствительностью кишечные симптомы вследствие их абсорбируемости и плохой усвояемости СО кишечника [8]. Диетические мероприятия у данных категорий больных рассматриваются как один из возможных подходов в лечении.

Полагают, что пища вызывает симптомы у пациентов с СРК, стимулируя/блокируя сократительные и сенсорные реакции толстой кишки («гастроколонический ответ»), провоцируя быстрые деформации в микробиоме и повышение проницаемости кишечного эпителиального барьера. В основном воздействие на эти предполагаемые механизмы и дает обоснование для диетических модификаций [9].

Пациенты с СРК стремятся изучить варианты диеты для облегчения симптомов кишечной диспепсии и пытаются самостоятельно модифицировать свой рацион, исключая продукты, которые, по их мнению, вызывают нежелательные симптомы [6]. Так, например, в перекрестном исследовании S. Soltani и соавт. показано, что пациенты с СРК по сравнению со здоровыми людьми с большей вероятностью избегают употребления кетчупа, теста, газированных напитков, винограда, свежих ягод и масла из-за возникновения кишечных симптомов [10]. При этом такие пациенты часто хотят точно знать, какую пищу им не следует употреблять [6].

Учитывая сказанное, диету больным СРК подбирают индивидуально путем исключения продуктов, усиливающих выраженность симптомов заболевания. Добавим, что врач, не посвятивший достаточно времени обсуждению влияния диеты на заболевание пациента, рискует снизить оценку пациентом его профессиональной врачебной квалификации [7, 11, 12].

Традиционные рекомендации по питанию пациентов с заболеваниями кишечника во многих странах основаны на национальных рекомендациях и обычно доступны в справоч-

ной и учебной литературе [13, 14]. Определение того, какой диетический подход использовать, может быть проблематичным из-за ограниченных научных данных высокого качества и консенсуса в отношении рекомендаций по рациону пациентов с СРК. Долговременные эффекты и безопасность некоторых диет, например таких, как диета со сниженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols – FODMAP), беспшеничная и безглютеновая диеты (БГД), несмотря на широкое распространение, особенно в Северной Америке и Европе, в настоящее время не доказаны, и статус диет при СРК не установлен и имеет условные рекомендации [14, 15]. В систематическом обзоре и метаанализе, посвященном диете при СРК, продемонстрировано, что качество опубликованных исследований о диетических вмешательствах при СРК в целом слабое, доказательства низкого качества и необходимо больше доказательств эффективности диетических вмешательств [16]. Тем не менее советы пациенту по характеру питания считаются основой лечения СРК независимо от варианта заболевания, в том числе и в Российской Федерации [1].

В нашей стране пациенту с заболеваниями кишечника традиционно и часто назначают диету на основе стола №4 (стол 4а, стол 4б и стол 4в), разработанную под руководством выдающегося отечественного ученого Мануила Исааковича Певзнера. Основные положения данной диеты систематизированы и обобщены в фундаментальном труде М.И. Певзнера «Основы лечебного питания» [17]. Однако рекомендации диеты №4 основаны преимущественно на известных физиологических эффектах влияния различных продуктов на желудочно-кишечный тракт, а также на клиническом опыте. По вполне понятным причинам результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при разработке столов М.И. Певзнером не учитывались.

В повседневной клинической практике для облегчения симптомов СРК врачи, как правило, используют 9 основных «диетических» советов [12]:

1. Натуральное, «здоровое» питание и управление образом жизни (так называемый ЗОЖ).
 2. Регулярное питание – прием пищи через определенные промежутки времени.
 3. Адекватное потребление жидкости.
 4. Отказ от употребления алкоголя и кофеина.
 5. Отказ от острой пищи, которая может способствовать появлению симптомов.
 6. Уменьшение потребления жира животного происхождения.
 7. Корректировка потребления клетчатки.
 8. БГД.
 9. Диета с ограничением продуктов, содержащих олиго-, ди- и моносахариды и полиолы (low FODMAP diet).
- Рассмотрим некоторые рекомендательные положения.

Отказ от употребления алкоголя и кофеина

Несмотря на определенную пользу для здоровья, потребление алкоголя считается вредным для здоровья населения в целом [18]. Именно негативное влияние алкоголя на моторику, всасывание и проницаемость желудочно-кишечного

Сведения об авторах:

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID: 0000-0002-6151-202

Орешко Людмила Саварбековна – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID: 0000-0002-2726-9996

Ситкин Станислав Игоревич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID: 0000-0003-0331-0963

Шевяков Михаил Александрович – д.м.н., проф. каф. клинической иммунологии, иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0002-1440-3017

Серкова Маргарита Юрьевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID: 0000-0001-9600-3131

Семенова Елена Анатольевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID: 0000-0001-7606-2556

Контактная информация:

Авалуева Елена Борисовна – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. Тел.: +7(812)303-50-00 (доб. 8655); e-mail: avalueva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6011-0998

тракта привело к традиционной рекомендации пациентам с СРК снизить или даже исключить употребление алкогольных напитков. Тем не менее известно, что умеренное потребление вина является положительной характеристикой средиземноморской диеты и впервые описано Анселем Кейсом в исследовании «Семь стран» [19]. Высокую приверженность населения разных стран этой диетической модели связывают со снижением риска развития разных хронических заболеваний.

Однако на сегодня нет результатов РКИ, оценивающих роль потребления различных алкогольных напитков и режимов их употребления при СРК. Более того, фактические данные о потреблении алкоголя и симптомах СРК по отзывам разных пациентов противоречивы. Несоответствие выводов, содержащихся в разных исследованиях, может быть частично объяснено различными моделями потребления алкоголя. Так, например, проспективное обсервационное исследование с участием пациенток с СРК продемонстрировало, что наибольшая связь между употреблением алкоголя и желудочно-кишечными симптомами имеется у злоупотребляющих алкоголем женщин. В то же время умеренное или эпизодическое употребление алкоголя не связано или слабо связано с симптомами СРК. Авторы исследования выявили наиболее сильные ассоциации между потреблением алкоголя (независимо от модели потребления) и кишечными симптомами в группе пациентов с СРК и диареей, при этом авторы полагают, что полученные ими данные согласуются с литературой, в которой подробно описывается физиологическое воздействие алкоголя на кишечник [8]. Противоречивые результаты по оценке потребления алкоголя пациентами с СРК подчеркивают необходимость проведения РКИ для оценки влияния потребления алкоголя на симптомы СРК. Именно поэтому Британская диетическая ассоциация (British Dietetic Association – BDA) рекомендует употреблять алкоголь при СРК не только в соответствии с рекомендуемыми безопасными пределами и не менее 2 дней без алкоголя в неделю, но и оценивая у каждого конкретного пациента возможность ухудшения или улучшения кишечной клинической симптоматики [20, 21].

Сокращение потребления кофе также является традиционной рекомендацией по питанию при СРК. Рекомендации основаны на физиологическом эффекте стимуляции кофеином перистальтики толстой кишки. Исследования «случай–контроль» продемонстрировали, что кофеин провоцирует жалобы у пациентов с СРК и что повторное введение кофе приводит к рецидиву кишечных симптомов у 1/3 пациентов с СРК. С учетом этих данных, например, руководящие документы BDA предлагают ограничить ежедневное потребление кофеина до 400 мг в день [20]. Впрочем, учитывая отсутствие РКИ, оценивающих влияние кофеина на СРК, доказательная база таких рекомендаций может считаться слабой.

Отказ от острой пищи

Многие пациенты с СРК отмечают ухудшение кишечной диспепсии при приеме острой пищи. Установлено, что капсаицин, активный компонент красного перца чили, активизирует потенциал рецептора ваниллоида 1-го типа (potential vanilloid type 1 – TRPV1). Данный рецептор сенсорных нейронов толстой кишки имеет несколько большую распространенность у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, а активация рецептора TRPV1 коррелирует с болью в животе, особенно у пациентов с СРК и диареей [22]. Рандомизированное перекрестное исследова-

ние с участием 20 пациентов с СРК и диареей продемонстрировало, что острая пища, равно как и прием капсул экстракта красного перца чили, чаще вызывали значительные боли и жжение в животе (по сравнению со стандартной едой). Однако продемонстрировано, что продолжающееся введение в рацион капсул с экстрактом красного перца чили снижает интенсивность болей в животе и вздутие живота у пациентов с СРК [23]. Предполагают, что при продолжении применения экстракта красного перца чили возможна своего рода «десенсибилизация», причем аналогичные результаты отмечены также при функциональной диспепсии. Интересным представляется исследование, проведенное в азиатской популяции (Иран) [24], в котором увеличение вероятности страдания от СРК при употреблении острой пищи наблюдали у женщин, но не у мужчин. BDA рекомендует рассматривать компоненты острой пищи как провоцирующий фактор при СРК и ограничивать ее прием, в том случае если симптомы СРК усиливаются [20].

Уменьшение потребления жира животного происхождения

Отказ от жирной пищи и уменьшение потребления животных жиров для уменьшения кишечных симптомов у пациентов с СРК являются одной из диетических рекомендаций, поддерживаемой и BDA [20].

Известно, что жирная пища часто усугубляет симптомы у пациентов с СРК. При этом характерны появление чувства тяжести в проекции желудка и кишечника после еды и другие варианты постпрандиального дискомфорта [25]. Более того, исследования типа «случай–контроль» показали, что у пациентов с СРК наблюдаются повышенная чувствительность толстой кишки и измененный ответ на лечение после инфузии раствора липидов в двенадцатиперстную кишку [26].

Несмотря на сложные лабораторные исследования, доказательства, связывающие потребление диетического жира с СРК, ограничены. В частности, нет сообщений о РКИ, подтверждающих, что снижение потребления жиров приводит к улучшению симптомов при СРК. В последние годы показано, что диетические полиненасыщенные жирные кислоты, представляющие важную группу биоактивных липидов с плейотропными эффектами в организме, могут модулировать активность тучных клеток и дополнительно снижать висцеральную гиперчувствительность при СРК [27].

Модификация потребления клетчатки

Модификация потребления клетчатки – также одна из наиболее частых диетических рекомендаций при СРК.

Известно, что пищевые волокна, которые богаты клетчаткой (например, фрукты, овощи, бобовые, цельнозерновые продукты), оказывают благотворное влияние на здоровье при потреблении на рекомендуемых уровнях (25 г в день для взрослых женщин, 38 г в день для взрослых мужчин). Тем не менее продемонстрировано, что большая часть (90%) населения США не потребляет этот уровень пищевых волокон, уровень потребления пищевых волокон с обычной едой составляет в среднем всего 15 г/сут [28].

В исследованиях последних лет, посвященных проблеме СРК, продемонстрировано, что микробиота пациентов в «незападных» популяциях, применяющих диету с высоким содержанием углеводов растительного происхождения, более разнообразна и обогащена за счет представителей *Prevotella* spp. по сравнению с западным населением, использующим

Таблица 1. Характеристика пищевых волокон, входящих в пищевые добавки с клетчаткой

Ферментация	Вязкость и образование геля	Свойства
Нерастворимые в воде, плохо ферментированные волокна (пшеничные отруби/мука/хлеб)		
Плохо ферментируются	Нерастворимое волокно не образует гель и не изменяет вязкость	Механический стимул пропорционально размеру частиц [может оказывать слабительное действие при механическом раздражении/стимуляции СО кишечника (смягчают стул при запорах), если частицы достаточно крупные и грубые; мелкие гладкие частицы не оказывают значительного слабительного действия]
Растворимые, невязкие, не образующие гель, легкоферментируемые волокна (инулин, декстрин пшеницы, олигосахариды, устойчивые крахмалы)		
Легкоферментируются: быстрое и полное брожение, после брожения волокно больше не присутствует в кале, быстрое образование газов и повышенное газообразование, поглощение калорий из побочных продуктов брожения	Нет увеличения вязкости, не образует гель	Нет слабительного эффекта в физиологических дозах Могут изменять количество специфических бактерий в кишечнике (пребиотический эффект)
Растворимые вязкие/образующие гель, легкоферментируемые волокна [β -глюканы (овес, ячмень), сырая гуаровая камедь]		
Легко ферментируются (газообразование, поглощение калорий из побочных продуктов ферментации)	Образует вязкий гель	Увеличивают вязкость химуса, замедляя всасывание питательных веществ, улучшают гликемический контроль, способствуют снижению повышенного уровня холестерина в сыворотке Ферментация приводит к потере геля и способности удерживать воду, таким образом, отсутствует значительный слабительный эффект
Растворимые, вязкие, образующие гель неферментированные волокна (псиллиум)		
Не ферментируются (нет образования газа, сбора калорий из побочных продуктов брожения)	Образует вязкий гель	Увеличивают вязкость химуса, замедляя всасывание питательных веществ, улучшают гликемический контроль, способствуют снижению повышенного уровня холестерина в сыворотке Остается гелеобразным по всей толстой кишке, обеспечивая дихотомический «нормализующий стул» эффект: смягчает твердый стул при запорах (облегчает/предотвращает запоры), а при диарее облегчает/предотвращает диарею и нормализует форму стула при СРК

диету с высоким содержанием животного белка, сахара, крахмала и животного жира. Микрофлора при таком «западном» варианте диеты менее разнообразна и имеет повышенный рост представителей *Bacteroides*. У пациентов, получающих диету с высоким содержанием жиров и животных белков, увеличивается количество желчно-устойчивых бактерий (*Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides*) вместе с разветвленными короткоцепочечными жирными кислотами (КЦЖК), указывающими на аминокислотную ферментацию, тогда как уровни роста бактерий *Eubacterium rectale*, *Roseburia*, *Ruminococcus bromii*, метаболизирующих полисахариды пищевых растений, уменьшаются. В соответствии с этим показано, что переход на диету с высоким содержанием углеводов увеличивает количество видов, родственных *R. bromii* и *E. rectale*, которые известны своими сахарозолитическими свойствами, при этом структура микробного сообщества кишечника, а также его функция и метаболическая активность зависят от диеты [29].

Традиционно при болевом варианте СРК рекомендуют ограничить клетчатку, особенно грубую. В то же время при

СРК с запором дополнительное введение в рацион клетчатки в виде измельченных фруктов и термически обработанных овощей традиционно приветствуется. Эффективность клетчатки или ее вред при СРК обсуждается в литературе с точки зрения растворимых и нерастворимых волокон с рекомендацией увеличить потребление растворимых волокон и уменьшить потребление нерастворимых. Продукты с высоким содержанием растворимых волокон включают овес, ячмень, льняное семя, апельсины, морковь, бобы/бобовые, а продукты с высоким содержанием нерастворимых волокон включают пшеничные отруби, цельные зерна, некоторые овощи (например, брокколи, капуста) и фрукты с кожурой (например, яблоки, виноград) [6–8]. В то же время большинство растительных продуктов содержит смеси растворимых и нерастворимых волокон.

В попытке преодолеть разрыв между рекомендуемыми уровнями потребления клетчатки и тем, что фактически потребляется, пищевые добавки с клетчаткой стали популярным вариантом в качестве удобного концентрированного источника. Существует 4 основные характеристики пищевых

добавок с клетчаткой, которые определяют их клиническую эффективность: растворимость, степень/скорость ферментации, вязкость и образование геля (табл. 1) [28].

Систематический обзор и метаанализ, оценивающий 14 РКИ и включающий 906 пациентов, выявил значительную пользу применения пищевых добавок с клетчаткой при СРК. Отмечены преимущества растворимых волокон, таких как *ispaghula* (шелуха исфагулы) и *psyllium* (семена подорожника, псиллиум), но не отмечено положительного эффекта при добавлении нерастворимых волокон, таких как отруби. Псиллиум, как продемонстрировано, улучшал течение СРК как с запорами, так и с диареей. Частота нежелательных эффектов при приеме псиллиума, отрубей и плацебо существенно не отличалась [14, 16].

В крупном клиническом исследовании использования пищевых волокон у 275 пациентов с СРК (все подтипы) в условиях амбулаторной медицинской помощи пациенты рандомизированы на 12 нед лечения растворимыми волокнами (псиллиум), нерастворимыми волокнами отрубей или плацебо. Через 12 нед наблюдались снижение показателя тяжести симптомов СРК в группе, получающей псиллиум, по сравнению с плацебо, высокая доля респондеров (более 2 нед адекватного облегчения в месяц); значительного положительного эффекта от применения отрубей не зафиксировано. Частота нежелательных явлений (в целом) не считалась значительно более распространенной ни в одной из исследуемых групп по сравнению с плацебо. Кроме того, авторы не исключают пребиотическое влияние псиллиума на долгосрочное самочувствие пациентов с СРК [30]. По-видимому, проявлению сообщаемых преимуществ псиллиума способствует увеличение выработки КЦЖК, в частности масляной кислоты (бутирата), способной оказывать противовоспалительное действие на СО толстой кишки или модулировать микробиоту кишечника [11, 31].

Таким образом, учитывая, что ферментация компонентов пищевых волокон способствует вздутию живота у пациентов с СРК с преобладанием запоров, рекомендуется начинать с добавления в рацион неферментируемых растворимых волокон (псиллиум), наращивая количество от 10 до 30 г в день.

Несмотря на общее мнение о «полезности» клетчатки, важно знать разницу между диетической клетчаткой в цельных продуктах и пищевой клетчаткой в виде добавок и понимать, что явные преимущества для здоровья связаны с пищевыми волокнами, которые считаются компонентами только цельных растительных продуктов.

Безглютеновая диета

В настоящее время одно из популярных направлений в изучении диетических направлений при СРК – БГД.

Рост потребления глютена во всем мире и использование клейковины во всех отраслях промышленности обусловлены ее свойствами, улучшающими качество и количество продукции. Так, клейковина служит одним из важнейших критериев качества муки, определяет эластичность и упругость теста при смешивании с водой, увеличивает срок хранения продуктов и выходной объем производимых изделий. В мясоперерабатывающей промышленности клейковина играет роль функционального компонента, повышающего плотность и упругость, улучшающего структуру готового продукта.

Помимо четко определенного медицинского состояния при целиакии глютен «обвиняется» в качестве триггера симптомов у 20–45% взрослых, сообщающих о повышенной чувствительности к пище [32]. Исходя из ведущей роли глю-

тена в патогенезе целиакии данный компонент стал ассоциироваться с желудочно-кишечными симптомами [33]. Исторически безглютеновое питание разработано для больных с генетически детерминированной аутоиммунной атрофической энтеропатией – целиакией [34]. И, наоборот, БГД стала считаться более здоровой и более популярной среди населения в целом [35]. Популяризация БГД в настоящее время обусловлена экономической выгодой производителей и самостоятельным применением данного вида диеты условно здоровыми индивидами. Так, при отсутствии медицинских показаний в США примерно 50% человек привержены БГД, считая безглютеновые продукты более здоровой пищей. Популярность диеты быстро возросла за последние несколько лет, что делает ее одной из самых популярных диет во всем мире наряду с диетой с низким содержанием углеводов и диетой без жира. Число тех, кто применяет диету по немедическим причинам, в настоящее время превышает число тех, кто страдает целиакией или расстройством, связанным с глютеном. В то же время только некоторые регионы в промышленно развитых странах могут позволить себе роскошь иметь доступ к широкому спектру продуктов питания и пищевых ингредиентов – большинство регионов мира имеет ограниченный доступ к разным продуктам питания. Это приводит к большим различиям в БГД даже в пределах одного географического региона.

Однако БГД не всегда является полезной для здоровья, поскольку связана с высоким потреблением сахара и низким содержанием клетчатки и минералов [35, 36]. Кроме того, безглютеновые продукты могут быть труднодоступными и более дорогими, чем их глютеносодержащие аналоги [37].

Основной принцип строгой БГД заключается в исключении из пищевого рациона всех злаков и продуктов, которые могут содержать глютен, кроме риса, гречневой крупы, кукурузы. Не все продукты без глютена сертифицированы (<http://www.gfco.org/>), а некоторые продукты «без глютена» фактически загрязнены глютеном. Рекомендованные Европейским союзом и Кодексом Алиментариус приемлемые уровни глютена составляют менее 20 ppm для продуктов питания, естественным образом не содержащих глютен; при менее 100 ppm продукты рассматривают как «с очень низким содержанием глютена»; для продуктов, из которых глютен удаляется в процессе их выработки, его уровень должен быть менее 200 ppm [38].

Первые сообщения о возможности применения БГД у пациентов с СРК появились в 2001 г., к ним в дальнейшем присоединились исследования по применению диеты с элиминацией пшеницы из рациона. В настоящее время большинство ученых, занимающихся исследованием данной проблемы, не рекомендуют использование БГД для уменьшения клинических симптомов при лечении функциональных расстройств [39]. Опубликованный в 2018 г. систематический обзор и метаанализ выявили только 2 РКИ с участием 111 пациентов, получающих БГД и удовлетворяющих критериям метаанализа. В этих исследованиях пациенты рандомизированы на 2 группы: одна продолжала соблюдение диеты, а другая включала пациентов, не соблюдающих строгую БГД. Клиническая эффективность БГД отмечена в начале исследования, однако в дальнейшем различия между группами обследованных статистически незначимы [40].

Тем не менее существует ряд клинических исследований, демонстрирующих эффективность соблюдения безглютенового рациона при СРК. Так, в обзорной статье 2019 г. А. Rej и соавт. представлен ряд РКИ, демонстрирующих преимущества строгой БГД у больных СРК в сравнении с плацебо и возобновление симптомов кишечной дис-

пепсии при ее нарушении [41]. Работа J. Biesiekierski и соавт. показала, что возобновление симптомов СРК наблюдается в среднем через неделю после перехода на глютен-содержащее питание [42]. БГД эффективна как у HLA-DQ2/8-позитивных больных, так и HLA-DQ2/8-негативных с диарейным или смешанным вариантами СРК – наблюдалось снижение частоты диарейного синдрома и выраженности абдоминального болевого синдрома [43]. В проспективном открытом исследовании у 41 пациента с СРК и диареей показано клинически значимое уменьшение тяжести симптомов СРК через 6 нед ($p < 0,001$) на фоне БГД. Следует подчеркнуть, что большая часть респондентов (72%) в этом РКИ отмечали клиническую ремиссию после соблюдения БГД более 18 мес [42]. Сходные положительные результаты эффективности 4-месячного применения БГД представлены в исследовании больных СРК с диареей и СРК со смешанной формой [44].

Несмотря на проведенные наблюдения, мнения о пользе БГД при СРК остаются противоречивыми относительно механизма купирования симптомов.

Между тем изучено воздействие глютена на проницаемость СО и изменение кишечного барьера посредством нарушения структуры плотных контактов с восстановлением параметров на фоне БГД у пациентов с СРК [45]. Предполагается, что белковые компоненты пшеницы могут потенцировать функциональные расстройства кишечника. Зерна пшеницы содержат до 12% белка, из которого 80% приходится на глютен, и 20% составляют гранулы крахмала. У пациентов с HLA-DQ2 или DQ8 гаплотипами белки глютена (глиадины и глютенины), модифицированные пищеварительными ферментами, индуцируют активность CD4+ Т-клеточного ответа, что приводит к перестройке СО и манифестации целиакии. Однако помимо глютена в пшенице имеются белки, способные выступать триггерами иммунных реакций и вызывать СРК-подобную симптоматику независимо от наличия HLA-предрасположенности. К потенциальным белкам-триггерам, которые самостоятельно или в сочетании с глютенем вызывают воспалительную реакцию СО и дисфункциональные расстройства кишечника при отсутствии целиакии, относят серин, ингибиторы протеиназы (серпины), α -амилазы/трипсина, тиоредоксин, агглютинины, в частности фруктаны [46, 47]. Многие исследователи считают, что соблюдение БГД оказывает положительный эффект в устранении симптомов СРК именно за счет снижения потребления фруктанов. Поскольку многие злаки, содержащие глютен, также содержат фруктаны (FODMAP), полагают, что именно снижение их потребления во время БГД определяет улучшение абдоминальных симптомов [48].

Следует учитывать, что важным моментом при реализации БГД является учет рисков, обусловленных несбалансированностью и неадекватным калоражем. Безглютеновые продукты имеют высокое содержание углеводов из немолочных внешних сахаров и низкое потребление некрахмальных полисахаридов, что увеличивает восприимчивость к развитию метаболического синдрома. В литературе описаны патологические состояния, развившиеся на фоне соблюдения строгой БГД, к которым относят дисбиотические и метаболические нарушения, онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярную патологию, алиментарно-зависимые состояния и избыток тяжелых металлов с токсическим действием [48]. Указанные риски при долгосрочном соблюдении БГД отмечены у пациентов с целиакией: в РКИ у 139 пациентов на БГД зафиксировано снижение потребления магния, железа, цинка, марганца и фолата [35]. В то же время при исследовании относительно

здоровых лиц M. Bonder и соавт. наблюдали немного более высокое потребление углеводов и немного более низкое потребление жира при 13-недельном соблюдении БГД; однако ни одно из различий в потреблении энергии или макронутриентов не являлось значимо отличным по сравнению с исходным уровнем [49].

В ряде исследований сообщается о положительном влиянии БГД на состав микробиома и его метаболических путей. Как ранее сообщалось I. Aziz и соавт., у пациентов с СРК при соблюдении БГД отмечается уменьшение обилия *Ruminococcus* и продуктов его ферментации (*R. bromii* важен для деградации резистентного крахмала с образованием КЦЖК и газообразного водорода в толстой кишке человека), и это может объяснять положительный эффект, который наблюдается у некоторых пациентов [43]. Анализ, проведенный в 189 пробах фекалий 21 человека (лица без какой-либо существенной патологии) до и после применения БГД в течение 13 нед, продемонстрировал изменения в микробиоте кишечника в виде уменьшения провоспалительных бактерий *Veillonellaceae* (класс *Clostridia*, грамотрицательные бактерии, в том числе необходимые для ферментации лактата), что предполагает снижение воспалительного состояния кишечника и является медиатором благоприятного эффекта диеты [49]. Однако долгосрочная БГД и снижение квоты пищевых волокон оказывают последующее воздействие на представительство лактобацилл, бифидобактерий и бактериоидов в фекалиях у больных целиакией [43].

В настоящее время, насколько нам известно, не проведено всестороннего анализа влияния БГД на композицию кишечного микробиома с использованием метода секвенирования следующего поколения.

FODMAP-диета

Доказательная база для неглютеновых компонентов пшеницы (фруктанов), вызывающих симптомы у пациентов с СРК, убедительна и давно известна [50–53]. Короткоцепочечные фруктаны (фруктоолигосахариды) являются основным углеводным компонентом пшеницы и плохо всасываются в тонкой кишке. Эта недостаточная абсорбция увеличивает доставку воды и ферментируемых субстратов в толстую кишку, что может привести к увеличению продукции газа, осмотическому эффекту и усилению симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с СРК. В случае доставки олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов в толстую кишку они ферментируются кишечными бактериями до КЦЖК, что сопровождается избыточным газообразованием, вызывая метеоризм, вздутие, дискомфорт и боль в животе.

Углеводы, содержащие ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы, сгруппированы вместе и названы FODMAP. Этот термин объединяет набор продуктов, состоящих из плохо всасываемых и сбраживаемых кишечными микробами короткоцепочечных углеводов, включая фруктаны и фруктоолигосахариды в чесноке и пшенице, галактоолигосахариды в бобовых, лактозу в молочных продуктах, избыток фруктозы в яблоках и полиолы в косточковых плодах [54].

Олигосахариды (фруктаны), попадая в тонкую кишку, не расщепляются вследствие отсутствия определенных ферментов, способных расщеплять $\beta(1-2)$ -фруктозил-фруктозные связи, процесс ферментирования происходит за счет толстокишечных бактерий. Ферментация галактанов по той же причине уменьшения/отсутствия фермента галактозидазы происходит в толстой кишке. Благоприятные пребио-

Таблица 2. Продукты с высоким и низким содержанием FODMAP

FODMAP	Продукты с высоким содержанием FODMAP	Продукты с низким содержанием FODMAP
	Овощи: артишоки, спаржа, свекла, брюссельская капуста, брокколи, капуста, фенхель, чеснок, лук-порей, лук-шалот, бамиа, лук, горох	Овощи: морковь, огурец, картофель, болгарский перец, баклажаны, зеленая фасоль, салат, шпинат, зеленый лук, пастернак, тыква, мангольд, зеленый лук (только зеленый!), помидоры, цукини, побеги бамбука, пак-чой, чоко, чой-сам
Олигосахариды: фруктаны и/или галактоолигосахариды	Зерновые: пшеница и рожь при употреблении в больших количествах (<i>например</i> , хлеб, макароны, крекеры) Бобовые: нут, чечевица, красная фасоль, печеные бобы Фрукты: арбуз, заварное яблоко, белые персики, рамбутан	Зерновые культуры: зерно без пшеницы или пшеничная мука и продукты, изготовленные из них (<i>например</i> , хлеб, макаронные изделия, крекеры), продукты из полбы и мука из полбы, овес, кукуруза, рис, киноа Бобовые: консервы из нута
Дисахариды: лактоза	Молоко (коровье, козье, овечье), йогурт, мягкие и свежие сыры (<i>например</i> , рикотта, творог), мороженое	Безлактозное молоко, рисовое молоко, миндальное молоко, безлактозный йогурт, твердые сыры (<i>например</i> , чеддер, пармезан, швейцарский, бри, камамбер), сливочное масло, заменители мороженого (<i>например</i> , мороженое без молочных продуктов, сорбет)
Моносахариды: фруктоза	Фрукты: яблоки, груши, японские груши, персики, манго, сахарный горох, арбуз, консервированные фрукты в натуральном соке, сухофрукты Мед Подсластители: фруктоза, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы	Фрукты: банан, черника, грейпфрут, виноград, дыня, киви, лимон, лайм, мандарин, апельсин, танжело, малина, клубника, маракуйя, папайя, карамбола, дуриан Заменители меда: кленовый сироп Подсластители: сахар, глюкоза, искусственные подсластители, не оканчивающиеся на -ит
Полиолы	Фрукты: яблоки, абрикосы, вишня, лонгон, личи, груши, нектарины, персики, сливы, чернослив, арбуз, авокадо Овощи: авокадо, цветная капуста, грибы, горох Подсластители: сорбит, маннит, ксилит и другие оканчивающиеся на -ит, изомальт	Фрукты: банан, черника, грейпфрут, виноград, дыня, киви, лимон, лайм, мандарин, апельсин, малина, папайя, маракуйя, арбуз, карамбола, дуриан Подсластители: сахар, глюкоза, искусственные подсластители, не оканчивающиеся на -ит (<i>например</i> , сукралоза, аспартам)

тические эффекты ферментируемых углеводов (в частности, фруктанов и галактанов) включают увеличение объема каловых масс, повышение всасывания кальция, модулирование иммунной функции, стимуляцию определенных видов кишечной микрофлоры, таких как бифидобактерии [55].

Из дисахаридов особый интерес представляет лактоза, гидролиз которой происходит в тонкой кишке. Однако распространенность мальабсорбции лактозы за счет дефицита лактазы у пациентов с СРК составляет 18–82% [4].

Полиолы (многоатомные спирты, такие как сорбит, маннитол, ксилит, изомальтит) пассивно абсорбируются в тонкой кишке. Многие длинноцепочечные полисахариды (целлюлоза, пектин, гемицеллюлоза) не перевариваются и ферментируются кишечной микробиотой [4].

По результатам проведенных зарубежных исследований, направленных на изучение непереносимости лактозы и фруктозы, представлен более обобщенный подход к непереносимости плохо усвояемых и быстро сбраживаемых углеводов. Так, ретроспективные и проспективные открытые исследования показали уменьшение симптомов после введения диеты с низким FODMAP у пациентов с СРК с подозрением или подтвержденным нарушением всасывания фруктозы или лактозы. Эти данные подтверждаются РКИ, показывающими значительное улучшение общих симптомов, боли и вздутия живота у пациентов с СРК [54].

Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и многоатомных спиртов – по-

лиолюв (low FODMAP diet) разработана в 2000-х годах австралийскими учеными P. Gibson и S. Shepherd [56].

На 21-й ежегодной Европейской гастроэнтерологической неделе в 2019 г. учеными всех стран диете FODMAP уделялось внимание в плане лечения больных СРК. Диета FODMAP предусматривает исключение из рациона продуктов питания, содержащих олиго-, ди-, моносахариды и полиолы. Источниками волокон являются яблоки, вишни, манго, груши, арбузы, персики, хурма, абрикосы, авокадо, чернослив, ежевика, спаржа, артишок, горох, красная свекла, брюссельская капуста, цикорий, фенхель, чеснок, лук порей, пшеница, рожь, ячмень, молоко, йогурт, мороженое, мягкие сыры, заварной крем, бобовые, фасоль и мед (табл. 2). В ряде исследований показано, что снижение употребления FODMAPs взрослыми пациентами с СРК способствует устранению основных симптомов [50, 57].

Внедрение диеты с низким FODMAP является сложной задачей. В своем интервью в 2013 г P. Gibson отметил, что при правильном назначении квалифицированным диетологом диета для пациентов с СРК с низким FODMAP является сбалансированной с точки зрения питания [58].

Основной проблемой при использовании данной диеты является адекватное потребление пищевых волокон. Часто зерновые и продукты из злаков с низким содержанием FODMAP содержат мало клетчатки, поэтому пациенты должны быть информированы о необходимости обеспечивать достаточное потребление клетчатки с использованием

Таблица 3. Рекомендации BDA 2016 г. по использованию диетического питания у пациентов с СРК

Диеты	Рекомендация	Уровень доказательности
Ограничение молока и молочных продуктов	Диета с низким содержанием лактозы для лечения пациентов с положительным водородным дыхательным тестом на лактозу (2012 г.). При отсутствии возможности проведения диагностики лактазной недостаточности возможно эмпирическое назначение данной диеты	D
Модификация питания с учетом применения пищевых волокон	Не рекомендовано использование пшеничных отрубей (2012 г.) Пациентам с СРК-3 возможно добавление льняных семян до 2 столовых ложек в день – 3 мес. Купирование клинической симптоматики может носить постепенный характер	C D
FODMAP-диета	Диета с низким содержанием FODMAP с целью уменьшения абдоминальной боли, повышенного газообразования и/или диареи в течение минимум 3 или 4 нед. При отсутствии купирования жалоб в течение 4 нед необходимо прекратить ее соблюдение и рассмотреть другие терапевтические варианты (2016 г.). Могут существовать индивидуальные уровни толерантности к FODMAP, в связи с чем необходим персонализированный подход с последовательным повторным включением FODMAP-продуктов и определения их переносимости (2016 г.)	B D
Глютен	Не рекомендовано устранение симптомов СРК с использованием аглюиновой диеты (2016 г.)	D
Элиминационная диета/пищевая гиперчувствительность	Не рекомендована для устранения симптомов СРК (2016 г.)	D

Примечание. Уровень А – вывод подтверждается хорошими доказательствами; уровень В – вывод подтверждается достаточно убедительными доказательствами; уровень С – вывод подтверждается ограниченным доказательством или мнением эксперта; уровень D – данные ограничены.

пищевых добавок. Кроме того, ограничение потребления с пищей олигосахаридов, фруктанов, которые являются природными пребиотиками, может привести к изменениям в популяциях люминальных бактерий [59].

Проблематичным при введении FODMAP-диеты является ограничение использования большого количества продуктов. Длинный список продуктов, в том числе являющихся основным источником питательной среды для кишечной микробиоты, таких как молочные продукты, включая молоко, йогурт, сыр; продукты из пшеничной и ржаной муки, ячменя; горох, бобовые; фисташки, яблоки, груши, персики, абрикосы, хурма, вишня, арбуз, черная смородина, сливы; свекла, цветная капуста, спаржа, лук, чеснок, грибы и многие другие источники клетчатки, – сдерживающее обстоятельство использования данной диеты. Подобная диета может приводить к нарушению баланса кишечной микрофлоры и уменьшению содержания в ней бифидобактерий и количества метаболитов кишечной микрофлоры, в том числе КЦЖК [50].

Последствия для здоровья неизвестны, не рекомендуется строго придерживаться диеты с низким FODMAP в течение длительного времени, исследователи считают оптимальным использовать данную диету 3–4 нед [13]. Повторное введение продуктов FODMAP пациентами с СРК следует начинать после достижения клинического ответа для определения допустимого и адекватного уровня контроля симптомов.

Заключение

Диетотерапия считается основой лечения СРК, независимо от варианта заболевания, и это применение с лечебной целью специально подобранного пищевого рациона. Согласно национальным клиническим рекомендациям, пациен-

там с СРК следует рекомендовать принимать пищу регулярно в специально отведенное для этого время, избегать приема пищи в спешке, в процессе работы, не пропускать приемы пищи и не допускать длительные перерывы между ними, возможно назначение аглюиновой диеты, а также диеты FODMAP [1]. Учитывая необходимость стандартизации подходов к диетотерапии больных СРК, в 2016 г. утверждены обновленные практические рекомендации BDA, основанные на критической оценке 86 исследований и состоящие из 46 доказательных положений, 15 клинических рекомендаций и 4 научных рекомендаций. Согласно данному документу, убедительные доказательства для диетотерапии СРК имеются только в отношении FODMAP-диеты, в то время как ни БГД, ни безлактозная диета, ни другие варианты элиминационного питания не могут быть рекомендованы из-за отсутствия убедительных данных (табл. 3).

Необходимо учитывать, что кишечная микробиота тесно взаимодействует с экзогенными факторами, такими как диета, которая может прямо или косвенно вызывать симптомы СРК. Эти ограничения должны учитываться при комплексном лечении пациентов с СРК, особенно при рекомендации FODMAP-диеты и обязательном назначении в схемы лечения СРК препаратов, оказывающих положительное влияние на состав кишечной микрофлоры (пробиотические, пре- и метабиотические препараты).

Таким образом, закономерными особенностями в диетотерапии при СРК следует отметить использование пищевых рационов, продуктов, направленных на купирование основных симптомов СРК, индивидуализацию лечебного питания, а также использование диетических механизмов, усиливающих терапевтический потенциал лечебного питания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):76-93 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya EK, et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76-93 (In Russ.)].
- Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Синдром раздраженного кишечника: обзор Римских критериев IV с позиции российских клиницистов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;12(136):92-100 [Sabin OA, Ilchishina TA. Irritable bowel Syndrome: review of Roman criteria IV from the position of Russian clinicians. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;12(136):92-100 (In Russ.)].
- Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949-58. doi: 10.1001/jama.2015.0954
- Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9:940. doi: 10.3390/nu9090940
- Hayes PA, Fraher MH, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2014;10:164-74.
- Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, et al. Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:341-54. doi: 10.1038/ajg.2013.105
- Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – Etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:667-72. doi: 10.1038 / sj.ejcn.1602367
- Reding KW, Cain KC, Jarrett ME, et al. Relationship between Patterns of Alcohol Consumption and Gastrointestinal Symptoms among Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(2):270-6. doi: 10.1038/ajg.2012.414
- Camilleri M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(12):1858-72. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.032
- Soltani S, Hassanzadeh Keshmeli A, Esmailzadeh A, Adibi P. Food Item Avoidance of Patients with Irritable Bowel Syndrome Compared with Healthy People. *Iran Med*. 2019;22(7):369-75.
- Tuck CJ, Vanner SJ. Dietary therapies for functional bowel symptoms: Recent advances, challenges, and future directions. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30:132-8. doi: 10.1111/nmo.13238
- Cozma-Petruț A, Loghin F, Miere D, Dumitrascu DL. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients! *World J Gastroenterol*. 2017;23(21):3771-83. doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3771
- Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:2-26. doi: 10.1038/ajg.2014.187
- Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;1:6-29. doi: 10.1093/jcag/gwy071
- Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации «Синдром раздраженного кишечника: глобальная перспектива». Обновление. 2015 [Practical Recommendations of the world Gastroenterological Organization "Irritable bowel Syndrome: a global perspective". Update. 2015 (In Russ.)]. doi: 10.1097/MCG.0000000000000653
- Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, et al. The Effect of Dietary Intervention on Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6:107. doi: 10.1038/ctg.2015.21
- Певзнер М.И. Основы лечебного питания. М.: Медгиз, 1958 [Pevsner MI. Fundamentals of therapeutic nutrition. Moscow: Medgiz, 1958 (In Russ.)].
- Pavlidou E. Wine: An Aspiring Agent in Promoting Longevity and Preventing Chronic Diseases. *Diseases*. 2018;6(3):73. doi: 10.3390/diseases6030073
- Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The Seven Countries Study: 2289 Deaths in 15 Years. *Prev Med*. 1984;13:141-54. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114480
- McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet*. 2016;29:549-75. doi: 10.1111/jhn.12385
- McKenzie YA, Alder A, Anderson W, et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Dietetics*. 2012;25(3):260-74. doi: 10.1111/j.1365-277X.2012.01242.x
- Gonlachavit S. Are rice and spicy diet good for functional gastrointestinal disorders? *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16:131-8. doi: 10.5056/jnm.2010.16.2.131
- Gonlachavit S, Mahayosnond A, Kullavanijaya P. Effects of chili on postprandial gastrointestinal symptoms in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: evidence for capsaicin-sensitive visceral nociception hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:23-32. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01167.x
- Esmailzadeh A, Keshteli AH, Hajshafiee M, et al. Consumption of spicy foods and the prevalence of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6465-71. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.6465
- Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson ES. Lipid-induced colonic hypersensitivity in the irritable bowel syndrome: the role of bowel habit, sex, and psychologic factors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:201-8. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.032
- Caldarella MP, Milano A, Laterza F, et al. Visceral sensitivity and symptoms in patients with constipation- or diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS): effect of a low-fat intraduodenal infusion. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:383-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40100.x
- Michalak A, Mosińska P, Fichna J. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Derivatives: Therapeutic Value for Inflammatory, Functional Gastrointestinal Disorders, and Colorectal Cancer. *Front Pharmacol*. 2016;7:459. doi: 10.3389/fphar.2016.00459
- McRorie JW. Evidence-Based Approach to Fiber Supplements and Clinically Meaningful Health Benefits, Part 1: What to Look for and How to Recommend an Effective Fiber Therapy. *Nutr Today*. 2015;50:82-9. doi: 10.1097/NT.0000000000000082
- Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:718-27. doi: 10.1038/ajg.2013.63
- Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b3154. doi: 10.1136/bmj.b3154
- Lee SM, Han HW, Yim SY. Beneficial effects of soy milk and fiber on high cholesterol diet-induced alteration of gut microbiota and inflammatory gene expression in rats. *Food Funct*. 2015;6(2):492-500. doi: 10.1039/c4fo00731j
- Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:638-46. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026
- Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J*. 2015;3:160-5. doi: 10.1177/2050640615578388
- Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):94-107 [Parfenov AI, Bikova SV, Sabelnikova EA, et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Therapeutic archive*. 2017;89(3):94-107 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789394-107
- Gaesser GA, Angadi SS. Gluten-free diet: Imprudent dietary advice for the general population? *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(9):1330-3. doi: 10.1016/j.jand.2012.06.009
- Wild D, Robins GG, Burley VJ, et al. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(4):573-81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04386.x
- Lee AR, Ng DL, Zivin J, et al. Economic burden of a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet*. 2007;20(5):423-30. doi: 10.1111/j.1365-277X.2007.00763.x

38. Кодекс Алиментариус. Органические пищевые продукты. М.: Весь мир, 2006; с. 74 [Codex Alimentarius. Organic food products. Moscow: All the world, 2006; p. 74 (In Russ).]
39. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2016;55:897-906. doi: 10.1007/s00394-015-0922-1
40. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1290-300. doi: 10.1038/s41395-018-0195-4
41. Rej A, Avery A, Ford AC, et al. Clinical Application of Dietary Therapies in Irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):307-16. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.avv
42. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:508-14. doi: 10.1038/ajg.2010.487
43. Aziz I, Trott N, Briggs R, et al. Efficacy of a gluten-free diet in subjects with irritable bowel syndrome-diarrhea unaware of their HLA-DQ2/8 genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:696-703. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.031
44. Barmeyer C, Schumann M, Meyer T, et al. Long-term response to gluten-free diet as evidence for non-celiac wheat sensitivity in one third of patients with diarrhea-dominant and mixed-type irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:29-39. doi: 10.1007/s00384-016-2663-x
45. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology.* 2013;144:903-11. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.049
46. Pinto-Sanchez MI, Verd EF. Non-coeliac gluten sensitivity: are we closer to separating the wheat from the chaff? *Gut.* 2016;65:1921-2. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312471
47. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, et al. Fructan, Rather Than Gluten, induces symptoms in patients with self-reported nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 2018;154:529-39. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.040
48. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013;145:320-8. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.051
49. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.* 2016;8:45. doi: 10.1186/s13073-016-0295-y
50. Лагунова Н.В., Лебедева Т.Н., Марчукова А.Ю. Современные подходы к диетическому питанию детей с синдромом раздраженного кишечника. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер.: Медицина. Фармация.* 2014;24-1(195):30-2 [Lagunova NV, Lebedeva TN, Marchukova AY. Modern approaches to dietary nutrition of children with irritable bowel syndrome scientific. *Bulletin of the Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2014;24-1(195):30-2 (In Russ.)].
51. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Fructans of chicory: Intestinal transport and fermentation of different chain lengths and relation to fructose and sorbitol malabsorption. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:357-64. doi: 10.1093/ajcn / 68.2.357
52. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:765-71. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.058
53. Briet F, Achour L, Flourie B, et al. Symptomatic response to varying levels of fructo-oligosaccharides consumed occasionally or regularly. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49:501-7.
54. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046
55. Chey WD. Food: The Main Course to Wellness and Illness in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:366-71. doi: 10.1038/ajg.2016.12
56. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought-western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(12):1399-409. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02506.x
57. Халиф И.Л., Тишаева И.А. Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго, ди, моносахаридов и полиолов (FODMAP) в лечении синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):227 [Khalif IL, Tishayeva IA. Diet with reduced content of fermentable oligo, di, monosaccharides and polyols (FODMAP) in the treatment of irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):22-7 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-22-27
58. Muir JG, Gibson PR. The Low FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome and Other Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9:450-2.
59. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2012;142:1510-8. doi: 10.3945/jn.112.159285

Поступила 18.05.2020

Междисциплинарный консенсус по использованию русскоязычной терминологии методов аноректальной сфинктерометрии и профилометрии

Ю.А. Шелыгин¹, О.Ю. Фоменко¹, С.В. Морозов², И.В. Маев³, Д.Б. Никитюк^{2,4}, Д.В. Алешин¹, С.В. Белоусова¹, М.Г. Бирюкова², Д.С. Бордин^{3,5,6}, А.В. Веселов¹, М.Ю. Гвоздев³, Л.Х. Индейкина⁵, В.А. Исаков², В.Н. Кашников¹, А.М. Кузьминов¹, Ю.А. Кучерявый³, А.Ю. Титов¹, Е.Д. Федоров⁷

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель консенсуса – представить результаты обсуждения терминологии, использующейся для описания аноректальной сфинктерометрии (АС) и профилометрии (АП). Для согласования русскоязычных терминов, использующихся для проведения АС и АП, проведен онлайн-опрос специалистов, использующих в клинической практике и выполняющих обследование пациентов с применением АС и АП. При ответе на вопросы анкеты дано несколько вариантов ответов с возможностью согласиться с термином, предложенным организаторами, или предложить свой вариант. Обработка анкет проводилась при помощи возможностей платформы «Google forms» (Google LLC, США) и Statistica 10 (StatSoft, США). Оценка уровня согласия проводилась на основании модифицированного дельфийского протокола. Разослано приглашений к опросу – 76. Получено ответов – 63 (доля согласия на участие в опросе 82,9%). Уровень согласия С1 (>90%) достигнут при обсуждении всех предложенных терминов АП. Для АС уровень согласия С1 достигнут в отношении 4 из 7 терминов, еще 3 одобрены более чем 75%, но менее чем 90% респондентов (С2). Необходимость использования аббревиатур терминов признана 71,4% респондентов (С3). Согласованные в ходе опроса с участием широкого круга специалистов термины, применяющиеся при проведении АС и АП, могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике и при подготовке публикаций.

Ключевые слова: аноректальная сфинктерометрия, профилометрия, функциональное исследование аноректальной зоны, терминология, консенсус.

Для цитирования: Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Морозов С.В. и др. Междисциплинарный консенсус по использованию русскоязычной терминологии методов аноректальной сфинктерометрии и профилометрии. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 128–135. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000766

Interdisciplinary consensus on Russian-language terminology of anorectal sphincterometry and profilometry

Yu.A. Shelygin¹, O.Yu. Fomenko¹, S.V. Morozov², I.V. Maev³, D.B. Nikityuk^{2,4}, D.V. Aleshin¹, S.V. Belousova¹, M.G. Biryukova², D.S. Bordin^{3,5,6}, A.V. Veselov¹, M.Yu. Gvozdev³, L.H. Indeykina⁵, V.A. Isakov², V.N. Kashnikov¹, A.M. Kuzminov¹, Yu.A. Kucheryavyy³, A.Yu. Titov¹, E.D. Fedorov⁷

¹Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia;

²Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia;

⁶Tver State Medical University, Tver, Russia;

⁷City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia

Aim – to describe the results of a multidisciplinary discussion on the terminology of anorectal sphincterometry (AS) and profilometry (AP). We performed online survey with the use of public platform “Google forms” to harmonize Russian terms to be used to describe the results of AP and AS and their abbreviations. The invitation to participate in the survey was sent to the authors who use the results of AP and AS in clinical practice and perform the diagnostic procedures. The obtained answers were analyzed with the use of the aggregator and Statistica 10 (StatSoft Inc, USA) software. The level of consensus was analyzed with the use of modified Delphi criteria (C1 – agreement of ≥90% of participants, C2 agreement of ≥75 to <90%, C3 – less than 75%). Invitations sent 76, responses obtained 63 (response rate 82.9%). Consensus level 1 was reached for all the terms of AP and for 4 out of 7 terms to describe the results of AS (3 out of 7 terms were of moderate agreement, C2). The need for the use of predefined abbreviations of terms for AS and AP was of a low rate of consensus (71.4%). The agreed terms of AS and AP should be used to prepare a conclusion for the diagnostic procedures and to publish scientific reports.

Keywords: anorectal physiology and testing, shincterometry, profilometry, terminology, consensus.

For citation: Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Morozov S.V., et al. Interdisciplinary consensus on Russian-language terminology of anorectal sphincterometry and profilometry. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 128–135. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000766

АМ – аноректальная манометрия
АП – аноректальная профилометрия

АС – аноректальная сфинктерометрия

Введение

Аноректальная манометрия (АМ) – диагностическое исследование, которое широко востребовано специалистами различных специальностей: колопроктологами, гастроэнтерологами, терапевтами, гинекологами, урологами, неврологами, нейрохирургами и даже травматологами – теми, кто для выбора адекватной тактики ведения пациентов нуждается в данных оценки анатомической структуры и функционального состояния мышечного комплекса аноректальной зоны [1–3]. Действительно, неадекватная работа мышц анального канала, прямой кишки, тазовой диафрагмы и их регуляторного аппарата может сказаться на функциях держания и эвакуации содержимого кишечника и мочевых путей, приводить к развитию нарушений половой сферы. Понимание важности комплексного анатомо-физиологического исследования аноректальной зоны привело к разработке АМ высокого разрешения – наиболее современного, чувствительного и высокотехнологичного метода, предназначенного для этих целей [4–6]. Однако, несмотря на универсальность, его недостатками, которые ограничивают повсеместное использование, являются дороговизна оборудования и расходных материалов, необходимость специальных условий для калибровки и стерилизации катетеров (что особенно актуально при использовании водно-перфузионных систем), отсутствие общепринятых интервалов нормальных значений, невозможность проведения исследования у больных с выраженными нарушениями функции сфинктерного аппарата [5]. Более того, применение этого метода не является обязательным в соответствии со стандартами клинической практики [7–13]. В связи с этим, а также учитывая, что объем и структура информации, необходимые для специалистов разного профиля, могут существенно отличаться, сохраняется и даже возрастает интерес к использованию более простых и проверенных временем методик, таких как аноректальная сфинктерометрия (АС) и профилометрия (АП). АС является разновидностью АМ, которая позволяет провести скрининговую оценку функционального состояния мышц тазового дна, включая анализ показателей, отвечающих за состояние как держания, так и (косвенно, без определения типов функциональных расстройств дефекации) эвакуации кишечного содержимого [1–3, 14–16]. Методика АМ с пуллерной протяжкой тонкого водно-перфузионного катетера с радиальным расположением каналов – АП – позволяет оценивать давление по каждому из каналов на всем протяжении его перемещения. При этом предусматривается не только вычисление интегральных показателей давления в покое и при волевом сокращении сфинктерного аппарата, но и анализ распределения давления на каждом уровне с интервалом 0,1 см. Эта особенность делает метод незаменимым в клинической практике для быстрой и объективной диагностики спазма гладкомышечных структур внутреннего сфинктера, на 80% определяющего состояние тонуса анальных сфинктеров и состояния сократительной способности мышц тазового дна у пациентов с анальной трещиной, у которых применение сфинктерометрического неперфузионного датчика вызывает болезненные ощущения [17–22].

Использование АМ в течение более чем двух десятилетий врачами разных специальностей в отсутствие единого

консенсуса привело к тому, что термины, используемые для описания одного и того же физического эффекта, могут значительно отличаться [4, 5, 23–27]. Это затрудняет понимание описания результатов обследования больного в случае, если пациент обращается в новое лечебное учреждение, приводит к естественному недоверию к этим результатам, повторному выполнению диагностических манипуляций, увеличению временных и материальных затрат в отсутствие реальной необходимости. Кроме того, в случаях, когда разные варианты терминов (а тем более их аббревиатур) используются при подготовке научных публикаций, возникающая путаница может служить фактором, обуславливающим увеличение времени, которое необходимо для согласования терминологии между авторами, рецензентами и редакцией научного печатного издания или даже вести к отказу в принятии рукописи. Это диктует необходимость согласования единой терминологии используемых методик комплексной сфинктерометрии и профилометрии на основе дискуссии представителями разных центров, которые их используют, с привлечением к этой дискуссии специалистов различного профиля. В связи с этим цель настоящей публикации – представление на общественное обсуждение результатов раздела работы по согласованию русскоязычных терминов, используемых для описания результатов методик АМ: комплексной сфинктерометрии и профилометрии, – которая проведена к настоящему времени.

Методы

Работа проводилась в несколько этапов.

Во время *подготовительного этапа* проведен поиск в системах NCBI/PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) англоязычных терминов, которые используются во время проведения обследования пациентов при помощи методов АС и АП. Ключевыми словами для поиска являлись «anorectal sphincterometry», «anorectal profilometry», «physiological tests», «anorectal». Выполнен перевод этих терминов на русский язык с учетом специфики каждого из исследований.

Далее мы провели аналогичный поиск в отечественных научных электронных библиотеках eLibrary.ru и «КиберЛенинка» по ключевым словам: «аноректальная сфинктерометрия», «аноректальная профилометрия», «функциональные методы колопроктологии» – для выявления устоявшейся практики использования русскоязычных терминов.

На основании опроса фокус-группы, состоявшей из четырех колопроктологов и двух гастроэнтерологов, выбраны те русскоязычные термины, которые представлялись наиболее приемлемыми. Эти термины предложены для обсуждения широкому кругу медицинских специалистов, которые используют результаты указанных диагностических методов в своей повседневной работе или проводят их сами.

Потенциальные респонденты определены на основании сведений о специалистах, проходивших повышение квалификации с ознакомлением с методом АМ на кафедре колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также на основании выявленного в процессе выполнения предыдущего этапа

списка авторов работ, в которых публиковались данные о результатах АС и АП [18, 20, 22, 24–33].

Онлайн-опрос проводился анонимно, с использованием программного обеспечения «Google формы» (Google LLC, США), потенциальные участники опроса получали ссылку на анкету: <https://forms.gle/tffNd57mM9BjmfXLA>. Пройти опрос было возможно с 1 сентября 2019 г. по 29 февраля 2020 г.

Вопросы анкеты сгруппированы в 4 основных раздела:

- 1) термины, используемые для описания результатов профилометрии;

Сведения об авторах:

Шелыгин Юрий Анатольевич – акад. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0002-8480-9362

Фоменко Оксана Юрьевна – д.м.н., доц., рук. лаб. клинической патофизиологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0001-9603-6988

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Никитюк Дмитрий Борисович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; проф. каф. оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2259-1222

Алишин Денис Викторович – к.м.н., зав. операционным блоком ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0001-8863-2229

Белоусова Светлана Васильевна – к.м.н., с.н.с. лаб. клинической патофизиологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0003-1475-2599

Бирюкова Марина Геннадьевна – врач отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». ORCID: 0000-0002-9392-4944

Бордин Дмитрий Станиславович – д.м.н., зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»; проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ»; проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2815-3992

Веселов Алексей Викторович – к.м.н., рук. отд. по организационной работе и развитию колопроктологической службы ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0003-3115-1787

Гвоздев Михаил Юрьевич – д.м.н., проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8684-9336

Индейкина Лилия Хасанбековна – зав. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3829-3211

Исаков Василий Андреевич – д.м.н., проф., зав. отд-нием гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». ORCID: 0000-0002-4417-8076; Scopus ID: 7102480906

Кашников Владимир Николаевич – д.м.н., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» по научно-лечебной работе. ORCID: 0000-0002-5385-7898

Кузьминов Александр Михайлович – д.м.н., проф., рук. отд-ния общей колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0002-7544-4752

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Титов Александр Юрьевич – д.м.н., рук. отд-ния общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0002-5562-7543

Федоров Евгений Дмитриевич – д.м.н., проф., клин. рук. отд-ния эндоскопической хирургии ГБУЗ ГКБ №31. ORCID: 0000-0001-5516-3155

- 2) термины, используемые при проведении сфинктерометрии;

- 3) согласование использования аббревиатур терминов;

- 4) вопросы, касающиеся специализации врача и личного опыта использования профилометрии и сфинктерометрии (выполняет ли эти диагностические процедуры самостоятельно или использует их результаты в своей клинической или научной работе).

В начале каждого раздела предоставлены краткая информация о целях опроса и инструкция по заполнению анкеты.

Вопросы разделов 1, 2 и 3 анкеты соответствовали прямому закрытому типу (предполагали ограниченное количество простых вариантов ответа). В разделе 4 предложенных вариантов ответов больше. Для вопросов всех разделов предусмотрена возможность предложить свой вариант в соответствующей строке.

Для того чтобы обеспечить максимальную открытость обсуждения, в конце опроса респондентам предложено высказать свои предложения и замечания относительно тех тем, которые затронуты в анкете.

Заполнение анкеты было возможно однократно с одной учетной записи. В процессе прохождения опроса у его участников имелась возможность вернуться к ранее предоставленным ответам и предоставить новый вариант, однако после завершения вопроса форма блокировалась.

Результаты опроса обобщены организаторами опроса (Оксана Юрьевна Фоменко, Сергей Владимирович Морозов) и использованы для внесения соответствующих изменений в заявления/элементы до повторного обсуждения.

Каждый из структурных вопросов о терминологии, используемой для проведения и описания результатов, полученных при помощи методов АП и АС, рассматривался нами как положение, вынесенное на обсуждение с принятием решения относительно уровня согласованности по следующим критериям на основании модифицированного дельфийского протокола [11–13]:

- С1 – консенсус уровня 1 (отличный): констатировался при совпадении во мнении >90% участников опроса;
- С2 – консенсус уровня 2 (умеренный): при совпадении мнения от 75 до 90% респондентов;
- С3 – консенсус уровня 3 (отсутствует): констатировался тогда, когда менее 75% респондентов единодушны в выборе ответа.

Статистическая обработка результатов голосования проходила полуавтоматически, с использованием программных возможностей платформы Google формы и пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc, США), для описания результатов использовались методы дескриптивной статистики. Оценка корректности ответов проводилась по формальному соответствию ответов заданным вопросам. Использование некорректных ответов в оценке результатов опроса не предполагалось.

Дизайн исследования представлен на **рис. 1**.

Результаты

Для участия в опросе разослано 76 приглашений. Получено ответов 63 (доля согласия на участие в опросе составила 82,9%). При проверке адекватности заполнения анкет

Контактная информация:

Морозов Сергей Владимирович – к.м.н., в.н.с. ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: morosoffsv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6816-3058; Scopus ID: 19836606400

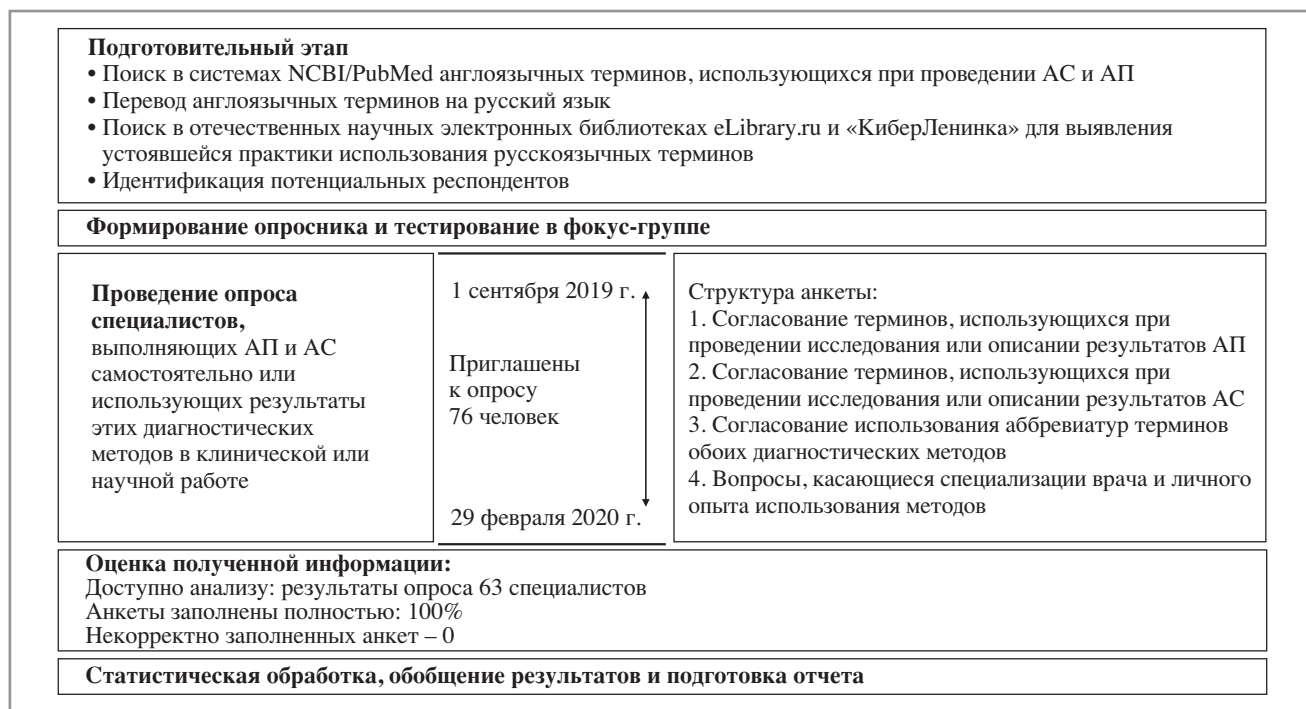


Рис. 1. Дизайн исследования.

Таблица 1. Результаты опроса о приемлемости предложенных терминов профилометрии

Англоязычный термин	Русская версия	Уровень согласия
Average anal resting pressure	Среднее давление в анальном канале в покое	C1 (96,8%)
Maximum absolute anal resting pressure	Максимальное давление в анальном канале в покое	C1 (92,1%)
Average absolute anal squeeze pressure	Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении	C1 (95,2%)
Maximum incremental anal squeeze pressure	Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении	C1 (93,7%)

нами не выявлено некорректных ответов. Таким образом, конечному анализу доступны результаты опроса 63 специалистов. В структуре специальностей среди респондентов преобладали колопроктологи. Из 63 анкет 23 (36,5%) заполнены ими, что существенно больше доли специалистов других специальностей: получены ответы 11 терапевтов (17,5%), 11 хирургов общего профиля (17,5%), 4 врачей функциональной диагностики (6,3%), 3 гастроэнтерологов (4,8%) и 11 врачей других специальностей (в сравнении с долей колопроктологов уровень статистической значимости различий $p < 0,02$ во всех случаях сравнения).

Результаты опроса о приемлемости терминов, использующихся при проведении профилометрии, представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлены результаты опроса, касающиеся терминов, которые используются для проведения АС.

По мнению большинства респондентов, 45 (71,4%) из 63, согласование общепринятых аббревиатур терминов АП и АС является необходимым для использования в научных публикациях и описания получаемых при проведении обследования пациента результатов (рис. 2). Эти результаты не могут относиться к рекомендациям, поскольку уровень согласованности находился ниже границ уровня согласованности C2 (75%). Тем не менее, поскольку информация о ходе обсуждения может быть использована для дальнейшей ра-

боты и достижения нового уровня согласованности, мы привели результаты опроса по данному разделу в табл. 3.

Обсуждение

Несмотря на все более широкое внедрение в клиническую практику АМ высокого разрешения, ее проведение требует дорогостоящего оснащения, специальной подготовки специалистов и специфической обработки расходных материалов, которые доступны далеко не в каждой клинике. В то же время АС, являющаяся предметом обсуждения в настоящей публикации – стандарт оснащения кабинета врача-колопроктолога [7] и распространена более широко. Аналогично методика профилометрии, особенно для клиник общепроктологического профиля, является весьма информативной и позволяет выбрать патогенетически обоснованный подход к лечению. Вместе с тем указанные методики востребованы и специалистами других специальностей: гастроэнтерологами, гинекологами, урологами, неврологами, нейрохирургами – всеми, кто занимается диагностикой функционального состояния мышц тазового дна. Соответственно, создаются предпосылки к унификации использующихся терминов и их аббревиатур.

Терминологическая работа является междисциплинарным видом деятельности. Она сочетает элементы многих

Таблица 2. Обсуждение терминов, использующихся для выполнения и описания результатов, полученных с использованием метода сфинктерометрии

Англоязычный термин	Ранее использовавшийся русскоязычный термин	Новый русскоязычный термин	Уровень согласия*
Average anal resting pressure	Среднее давление покоя	Среднее давление в анальном канале в покое	C1 (90,5%)
Maximum anal squeeze pressure	Максимальное давление сокращения	Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении	C1 (90,5%)
Average anal squeeze pressure	Среднее давление сокращения	Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении	C1 (93,7%)
Maximum incremental anal squeeze pressure	Градиент давления при волевом сокращении	Максимальный градиент давления в анальном канале при волевом сокращении	C2 (84,1%)
Maximum absolute anal cough pressure	Максимальное давление при кашле	Максимальное давление в анальном канале при кашле	C1 (95,2%)
Residual push pressure	Минимальное давление при PUSH-тесте	Остаточное давление в анальном канале при натуживании	C2 (82,5%)
Push relaxation percentage	Процент релаксации при PUSH-тесте	Процент расслабления при натуживании	C2 (87,3%)

*В соответствии с целью опроса и формулировкой вопроса уровень согласия определялся в отношении использования нового термина.

**Рис. 2. Результаты опроса о необходимости принятия аббревиатур терминов АП и АС.**

теоретических принципов, имеющих отношение к описанию, упорядочению и передаче знаний. Понятия и явления в области специальных (в том числе медицинских) знаний могут быть выражены различными формами человеческого общения в соответствии с используемой системой. Они могут принимать форму терминов, наименований, определений или другие языковые формы; для упрощения вербализации определения могут принимать форму кодов или формул (в частности, аббревиатур). При этом работа с терминами подразумевает систематический анализ, фиксирование, хранение и распространение информации по терминологии [9, 10].

При проведении работы, которая представлена в настоящей публикации, исходная задача представлялась значительно более легкой, чем это оказалось в процессе выполнения. Казалось бы, терминология методов, которые существуют длительное время, должна уже устояться, а нам оставалось бы выбрать из существующих вариантов названий терминов те, которые более соответствовали условиям

валидности и пригодности, и предложить их на обсуждение специалистов разного профиля. Между тем и сам такой анализ, и согласование терминологии с привлечением большого числа участников, каждый из которых, вероятно, уверен в правильности его определений, оказалось непростой задачей. Несмотря на то, что сама методика принятия решения является стандартной и аналогичные работы проводятся рядом сообществ, в нашей стране такие подходы пока еще не очень распространены [5, 11–13, 24, 25, 27, 28], нередко вызывают удивление и даже сопротивление.

Настоящий опрос не вызвал подобных реакций, напротив, 83% приглашенных к участию в опросе специалистов приняли участие в работе. Сами термины, предложенные для обсуждения, не вызвали существенных разногласий: уровень согласия C1 достигнут для всех из них, касающихся профилометрии, и для 4 из 7 терминов по сфинктерометрии. Следует отметить, что уровень консенсуса C2, зарегистрированный для оставшихся трех терминов сфинктерометрии, является также хорошим результатом, поскольку более 80% специалистов высказались за одобрение использования этих терминов.

Согласие в отношении необходимости использования стандартных аббревиатур терминов не достигло уровня, при котором можно использовать результаты опроса в качестве рекомендации: 71,4% респондентов ответили положительно на этот вопрос. В то же время, принимая во внимание наличие почти 8% респондентов, которые не смогли определиться с тем, считают ли они это необходимым, мы приняли решение привести результаты этой части опроса. Чтобы обеспечить максимальную прозрачность обсуждения, мы привели не только ту аббревиатуру, которая предложена организаторами опроса, но и варианты, полученные нами в ходе опроса (табл. 3). Использование аббревиатур терминов традиционно вызывает больше разногласий, поскольку не рассматривается как обязательное. Аналогичные результаты при попытках согласовать аббревиатуры терминов получены нами и ранее [5, 24–27]. Считается, что принцип приоритета важен среди конкурирующих пригодных вариантов названий и/или аббревиатур, и валидным сокращением

Таблица 3. Результаты опроса, касающиеся согласования предложенных аббревиатур согласованных ранее терминов АП и АС

Термин	Предложенная аббревиатура	Уровень согласия*	Альтернативные варианты, предложенные участниками опроса
Среднее давление в анальном канале в покое	СД АКп	C2 (79,4%)	СД АК/п СрД АКп ДАК ср п СД Ап МД АК/п
Максимальное давление в анальном канале в покое	МД АКп	C2 (77,8%)	МахД АКп ДАКп макс МД Ап СД АК/в
Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении	СД АКв	C2 (76,2%)	СрД Акс ДАКвс ср СД Авс МД АК/в
Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении	МД АКв	C2 (76,2%)	МахД Акс ДАКвс макс МД Авс МГД АК/с
Максимальный градиент давления в анальном канале при волевом сокращении	МГД АКс	C2 (76,2%)	МахГД АКс Grad ДАКвс МГД Авс МД АК/в
Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении	МД АКв	C2 (74,6%)	МахД АКс ДАКвс макс МД Авс МГД АК/с
Максимальный градиент давления в анальном канале при волевом сокращении	МГД АКс	C2 (76,2%)	МахГД АКс Grad ДАКвс МГД Авс МД АК/к
Максимальное давление в анальном канале при кашле	МД АКк	C2 (77,8%)	МахДАКк ДАКк макс МД Ак ОД АК/н
Остаточное давление в анальном канале при натуживании	ОД АКн	C2 (79,4%)	ДАКн ост ОД Ап Р%
Процент расслабления при натуживании	ПР	C2 (77,8%)	Рн=20% ПРН или %РН ПРН

*В соответствии с формулировкой вопроса уровень согласия определялся в отношении использования аббревиатуры, предложенной организаторами опроса.

должно быть то, которое раньше других стало удовлетворять критериям пригодности. В то же время определение валидности как раз проходит через обсуждение в экспертном сообществе, и порой не один раз. Принимая точку зрения каждого и предоставляя информацию о высказанных предложениях для последующего обсуждения, мы придерживаемся общепринятых позиций согласования терминологии, с приоритетом единообразия и системности. Однако использование аббревиатур терминов носит скорее технический характер, поскольку общепринятым правилом является указа-

ние аббревиатуры термина после первого его упоминания в тексте публикации. Поскольку данная публикация является лишь одним из этапов общественного обсуждения и проект рекомендаций должен быть утвержден на мультидисциплинарном собрании в будущем, нам представляется возможным рекомендовать использование согласованных настоящим опросом терминов в настоящее время и, после согласования полученных по результатам публикации отзывов, окончательный вариант терминологии утвердить в методических рекомендациях.

Выводы

Согласованные в ходе опроса с участием представителей различных врачебных специальностей, работающих в разных центрах, термины АС и АП могут быть одобрены и ре-

комендованы к использованию как в клинической практике, так и при подготовке публикаций результатов научных исследований в периодической научной печати.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю. и др. Сфинктерометрические показатели в анальном канале в норме. *Колопроктология*. 2016;2(56):32-6 [Shelygin YA, Fomenko OY, Titov AY, et al. Sphincteroplasty indicators in the anal canal normal. *Coloproctology*. 2016;2(56):32-6 (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36
2. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Веселов В.В. и др. Нормативные показатели давления в анальном канале при неперфузионной манометрии. *Колопроктология*. 2015;3(53):4-9 [Shelygin YA, Fomenko OY, Titov AY, et al. Normal values of anal sphincter pressure measured with non-perfusion water sphincterometer. *Coloproctology*. 2015;3(53):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36
3. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю. и др. Сфинктерометрическая градация недостаточности анального сфинктера. *Колопроктология*. 2016;4(58):54-9 [Shelygin YuA, Fomenko OYu, Titov AY, et al. Sphincterometric gradation of anal sphincter insufficiency. *Coloproctology*. 2016;4(58):54-9 (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-4-54-59
4. Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, et al. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32:e13679. doi: 10.1111/nmo.13679
5. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Морозов С.В. и др. Аноректальная манометрия высокого разрешения. Рекомендации по русскоязычной терминологии на основе междисциплинарного консенсуса. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2): 55–64 [Shelygin YuA, Fomenko OYu, Morozov SV, et al. High resolution anorectal manometry. Recommendations on Russian-language terminology based on interdisciplinary consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):55-64 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-55-64
6. Пименова Е.С., Фоменко О.Ю., Морозов Д.А., Старостина И.Е. Первый опыт применения аноректальной манометрии у детей. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016;6(4):20-7 [Pimenova ES, Fomenko OY, Morozov DA, Starostina IE. The first experience of anorectal manometry in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2016;6(4):20-7 (In Russ.)].
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 2 апреля 2010 г. N 206н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля». [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia of April 2, 2010 N 206n "On approval of the Procedure for providing medical care to the population with diseases of the colon, anal canal and perineum of coloproctological profile" (In Russ.)]. <https://base.garant.ru/12175665/5da741911cf9399494368b18de80fbc8/>
8. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 360н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 2 апреля 2010 г. N 206н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля"» [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of April 16, 2012 N 360n "On amendments to the order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of April 2, 2010 N 206n "On approval of the Procedure for providing medical care to the population with diseases of the colon, anal canal and perineum of coloproctological profile" (In Russ.)] <https://base.garant.ru/70172032/>
9. ГОСТ Р ИСО 704–2010 Терминологическая работа. Принципы и методы. Национальный стандарт Российской Федерации [ISO 704:2009 Terminology work. Principles and methods (IDT) (In Russ.)]. <http://docs.cntd.ru/document/1200086162>
10. Приказ Минпромторга России от 21 декабря 2010 года N 879-ст «Об утверждении национального стандарта» [Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia dated December 21, 2010 N 879-st "On the approval of the national standard" (In Russ.)]. <https://base.garant.ru/70108237/>
11. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess*. 1998;2(3):i1-i88. doi: 10.3310/hta2030
12. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med*. 1999;170(6):348-51.
13. Available from: <http://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/shared-decision-making>
14. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю. и др. Нормативные показатели давления в анальном канале при сфинктерометрии на приборах S4402 MSM и WPM Solar GI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;8(132):46-50 [Shelygin YA, Fomenko OY, Titov AY, et al. Normal measurements of pressure in anal canal during sphincterometry on s4402 MSM and WPM Solar GI devices. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;8(132):46-50 (In Russ.)].
15. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю. и др. Патент на изобретение №2576445/11.03.15. Бюл. №7. Способ оценки функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки [Shelygin YuA, Fomenko OYu, Titov AY, et al. Patent for invention No. 2576445 / 11.03.15. Bul. No. 7. A method for assessing the functional state of the rectal obturator (In Russ.)]. https://yandex.ru/patents/doc/RU2576445C1_20160310
16. Фоменко О.Ю., Шелыгин Ю.А., Порядин Г.В. и др. Утомляемость мышц наружного анального сфинктера у пациентов с анальной инконтиненцией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017;3(61):69-75 [Fomenko OYu, Shelygin YuA, Poryadin GV, et al. Fatigue of the external anal sphincter muscles in patients with anal incontinence. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2017;3(61):69-75 (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2017.03.69-75
17. Ткалич О.В., Жарков Е.Е., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю. Эффективность ликвидации спазма сфинктера при хронической анальной трещине с использованием ботулинического токсина типа А и пневмодивульсии (пилотное проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование). *Анналы хирургии*. 2018;23(5):314-21 [Tkachik OV, Ponomarenko AA, Fomenko OY, et al. The treatment of chronic anal fissures with fissure excision and botulinum toxin type A injection (ISRCTN97413456). *Annals of Surgery*. 2018;23(5):314-21 (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9502-2018-23-5-314-321
18. Кузьминов А.М., Фоменко О.Ю., Мухин И.А. и др. Функция анального сфинктера после геморроидэктомии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(3):1824 [Kuzminov AM, Fomenko OYu, Mukhin IA, et al. Anal Sphincter Function After Hemorrhoidectomy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(3):18-24 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-3-18-24
19. Ткалич О.В., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю. и др. Непосредственные результаты комплексного лечения хронической анальной трещины с применением ботулотоксина тип А (ISRCTN97413456). *Колопроктология*. 2020;1(19):80-90 [Tkachik OV, Ponomarenko AA, Fomenko OYu, et al. The treatment of chronic anal fissures with fissure excision and botulinum toxin type A injection (ISRCTN97413456). *Coloproctology*. 2020;1(19):80-90 (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-1-80-99

20. Титов А.Ю., Абрицова М.В., Орлова Л.П. и др. Эффективность доплерографируемой дезартеризации с мукоексией по сравнению с геморроидэктомией. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;2(26):58-63 [Titov AY, Abrisova MV, Orlova LP, et al. Efficiency of Doppler controlled desarterization with mucorexy compared with hemorrhoidectomy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2016;2(26):58-63 (In Russ.)]. doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-77-82
21. Фоменко О.Ю., Ачкасов С.И., Титов А.Ю. и др. Современные возможности улучшения функционального состояния запирающего аппарата у пациентов с наличием превентивных стом. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015;5:77-83 [Fomenko OYu, Achkasov SI, Titov AY, et al. Modern possibilities of improving the functional state of the locking device in patients with the presence of preventive stomas. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2015;5:77-83 (In Russ.)].
22. Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Минбаев Ш.Т. и др. Комбинированный способ лечения ректоцеле. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2013;3(23):72-8 [Kuzminov AM, Korolik VYu, Minbaev ShT, et al. Combined method of rectocele treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2013;3(23):72-8 (In Russ.)].
23. Carrington EV, Brokjaer A, Craven H, et al. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):625-35. doi: 10.1111/nmo.12307
24. Абдулхаков С.Р., Багненко С.Ф., Бордин Д.С. и др. Проект рекомендаций. Манометрия пищевода высокого разрешения, единый протокол заключения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;3:91-3 [Abdulhakov SR, Bagnenko SF, Bordin DS, et al. Draft guidelines on high-resolution oesophageal manometry. The uniform protocol of the conclusion. *Evidence-based gastroenterology*. 2018;3:91-3 (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro2018703191
25. Абдулхаков С.Р., Багненко С.Ф., Бордин Д.С. и др. Манометрия пищевода высокого разрешения в Российской Федерации. Резолюция экспертного совета и единый протокол заключения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):4-9 [Abdulhakov SR, Bagnenko SF, Bordin DS, et al. High resolution esophageal manometry in Russian Federation. Expert consensus and agreed protocol of conclusion. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;158(10):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-4-9
26. Кропачев В.С., Морозов С.В. Давление покоя верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров в начале и в конце процедуры манометрии пищевода высокого разрешения: сравнительный анализ и оценка причин различий. Сборник материалов II школы молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний», Москва, 23–25 октября 2019; с. 35-6 [Kropachev VS, Morozov SV. Resting Pressure of the upper and lower esophageal sphincters at the beginning and end of the procedure of high-resolution esophageal manometry: comparative analysis and evaluation of the reasons for differences. Collection of materials of the II school of young scientists "Fundamentals of healthy nutrition and ways to prevent alimentary-dependent diseases", Moscow, October 23–25, 2019; p. 35-6 (In Russ.)]. doi: 10.17605/OSF.IO/RE46T
27. Kaibysheva VO, Bredenoord AJ, Bordin DS, et al. The technical aspects, interpretation of data, and clinical application of high-resolution esophageal manometry. *Evidence-based gastroenterology*. 2018;1(7):28-49. doi: 10.17116/dokgastro20187128-48
28. Мудров А.А., Шельгин Ю.А., Титов А.Ю. и др. Малоинвазивный подход при лечении ректовагинальных свищей высокого уровня (первый опыт применения «инвагинационного» метода). *Колопроктология*. 2018;4(66):39-44 [Mudrov AA, Shelygin YuA, Titov AY, et al. Minimal invasive treatment of high level rectovaginal fistulas (the first experience of "invagination" method). *Coloproctology*. 2018;4(66):39-44 (In Russ.)].
29. Шельгин Ю.А., Попов А.А., Фоменко О.Ю. и др. Нарушение функции держания кишечного содержимого у пациенток с пролапсом гениталий. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2018;18(6):62-6 [Shelygin YuA, Popov AA, Fomenko OYu, et al. Violation of the function of intestinal contents retention in patients with genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2018;18(6):62-6 (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush20181806162
30. Пилипенко В.И., Морозов С.В., Исаков В.А. Диетотерапия синдрома раздраженного кишечника с проблемами запоров с использованием специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания «Концентрат киселя с витаминами и инулином ИнТеНорм». *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;4(7):92-106 [Pilipenko VI, Morozov SV, Isakov VA. Dietotherapy of irritable bowel syndrome with constipation problems using a specialized food product of dietary therapeutic nutrition "kissel concentrate with vitamins and inulin" Intenorm". *Evidence-based gastroenterology*. 2018;7(4):92-106 (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro2018704192
31. Фоменко О.Ю., Козлов В.А., Алешин Д.В. и др. Консервативная реабилитация пациентов старших возрастных групп с нарушением опорожнения кишечника на фоне пролапса тазовых органов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;165(5):111-20 [Fomenko OYu, Kozlov VA, Aleshin DV, et al. Conservative rehabilitation of patients of older age groups with impaired bowel emptying on the background of pelvic organ prolapse. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5):111-20 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-111-120
32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;27(4):75-95 [Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75-95 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
33. Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Титов А.Ю. и др. Клинические рекомендации Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению геморроя. *Колопроктология*. 2019;18(1):7-38 [Shelygin YA, Frolov SA, Titov AY, et al. The Russian association of coloproctology clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Coloproctology*. 2019;18(1):7-38 (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38

Поступила 18.05.2020

Памяти Андрея Ивановича Воробьева (01.11.1928–15.06.2020)

Умер Андрей Иванович Воробьев.

Он был хорошим врачом. Он не умел врать, мало шутил и очень серьезно относился ко всем своим пациентам – имел дар полностью сосредоточиться на проблемах больного, который перед ним, и каждый раз делал все, что мог.

Андрею Ивановичу вообще были интересны люди. Он внимательно их слушал и хорошо помнил. Он был учеником многих. Он помнил по имени-отчеству своих профессоров и знал, чему они его научили. Учительница литературы в 10-м классе, которая помогла ему выжить и поверить в себя, была навсегда окружена его заботой – она сама, ее сын, его семья. С вылеченными больными было то же самое – они становились учителями Воробьева, а он – их пожизненным должником: у каждого нового знания было имя пациента, в борьбе за жизнь которого оно приобретено. И Андрей Иванович никогда не забывал своих долгов.

Интерес к людям и внимание сделали его гением консилиумов: Андрей Иванович очень ценил свои концепции и построения, но он их так быстро формулировал и хорошо помнил, что мог воспринимать и другие позиции, слышать, что говорят оппоненты. Когда ему задавали вопрос, он не торопился и часто повторял вопрос, уточняя его формулировку. Он был способен даже в обстоятельствах тяжелого давления перестроить и уточнить свое понимание пациента, если находились новые факты. Но заставить Андрея Ивановича погрешить против истины и солгать, подстраиваясь под чужое властное или коллективное мнение, было невозможно. На консилиуме Андрей Иванович никогда не упускал из виду цель – жизнь пациента. За нее он сражался самоотверженно, не допуская побочных соображений.

С Андреем Ивановичем уходит эпоха «земской» медицины, в которой врач был готов встать перед пациентом один на один – без всякой помощи. Катастрофические повороты судьбы

А.И. Воробьева, в начале счастливого сына «победителей» в революции, сделали его образцом служения страдающему человечеству:

- сиротство с 8 лет;
- террористическая организация «Смерть Сталину», которую Андрей Воробьев в 10 лет создал еще с одним мальчиком (осталась не раскрытой);
- первый заработанный кусок хлеба в 13 лет – чистка заledenеного нужника эвакуированного из Москвы детского дома;
- 1947 год – «сын врагов народа» чудом принят в 1-й Московский медицинский институт, профессора которого были вскоре арестованы как «врачи-отравители»;
- 1953 год – умер Сталин (Андрей Иванович всегда говорил – «сдох»). А.И. Воробьев окончил институт и распределен в районную больницу г. Волоколамска.

Чудовищный цикл «испытаний и инициации» завершился. На Андрея Ивановича «на общих основаниях» легла врачебная ответственность: терапевтический прием, «участок», детская комната роддома, заведование поликлиникой, работа районным патанатомом и судебно-медицинские вскрытия. Одно временно он обрел новых, может быть, самых важных в жизни учителей – старых врачей, получивших образование еще в XIX веке и прошедших войну. Эти врачи полноценно осознавали и разделяли лежащую на них ответственность. И еще Воробьев получил пациентов, для жизни которых он был последней инстанцией, «которым некуда было идти». Приняв этот вызов, Андрей Иванович не изменил ему ни на должности заведующего клиникой режимального Института биофизики Министерства атомной промышленности, ни заведующим кафедрой гематологии ЦИУ врачей, ни директором Гематологического центра, ни министром здравоохранения РФ.

Андрей Иванович конструировал «образ болезни» конкретного пациента, как пазл. Он использовал всю до-



ступную информацию, не удовлетворяясь пересказами, вникая в первичные данные. Всем консультируемым пациентам он сам проводил полный медицинский осмотр: расспрос о жалобах, аускультация, перкуссия, пальпация. Он не только внимательно прочитывал историю болезни и анализы, но и смотрел все доступные кардиограммы, рентгеновские снимки, цитологические и гистологические препараты своими глазами.

Школа А.И. Воробьева продолжает традиции Д.Д. Плетнева – А.Н. Крюкова – И.А. Кассирского и имеет свое реальное воплощение в нескольких поколениях врачей, которые учились на кафедре гематологии Центрального института усовершенствования врачей (ныне РМАНПО) с «Руководством по гематологии» в руках. Гематологический научный центр РАМН – ныне Национальный медицинский исследовательский центр гематологии сохраняет дух Школы А.И. Воробьева – добросовестное и бескорыстное служение, принятие пациента со всеми его проблемами и сложностями, поиск в медицине не простых путей, а истины.

Биографию А.И. Воробьева можно прочитать в Википедии. Записи его лекций, разборов и разговоров с коллегами опубликованы на сайте www.aivorobiev.ru.

На телеканале «Культура» доступен замечательный документальный фильм «Доктор Воробьев. Перечитывая автобиографию».

К статье И.В. Маева и соавт. «Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления» (с. 4)

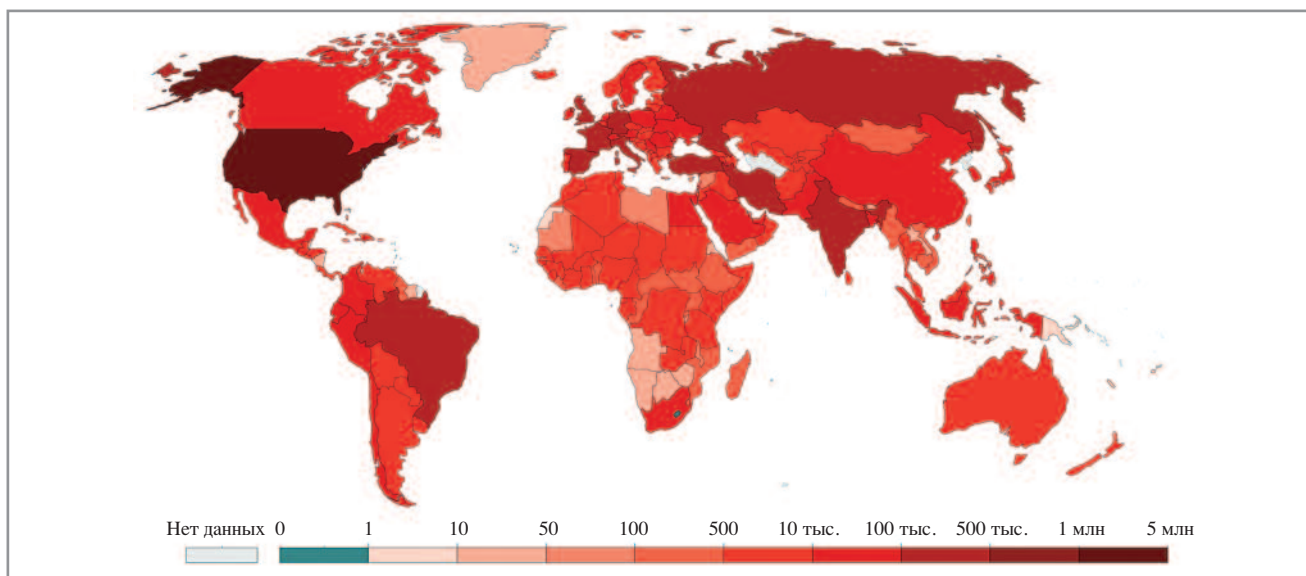


Рис. 1. Суммарное число лиц, инфицированных SARS-CoV-2, в мире (данные Европейского центра профилактики и контроля заболеваний, 19.05.2020) [8].

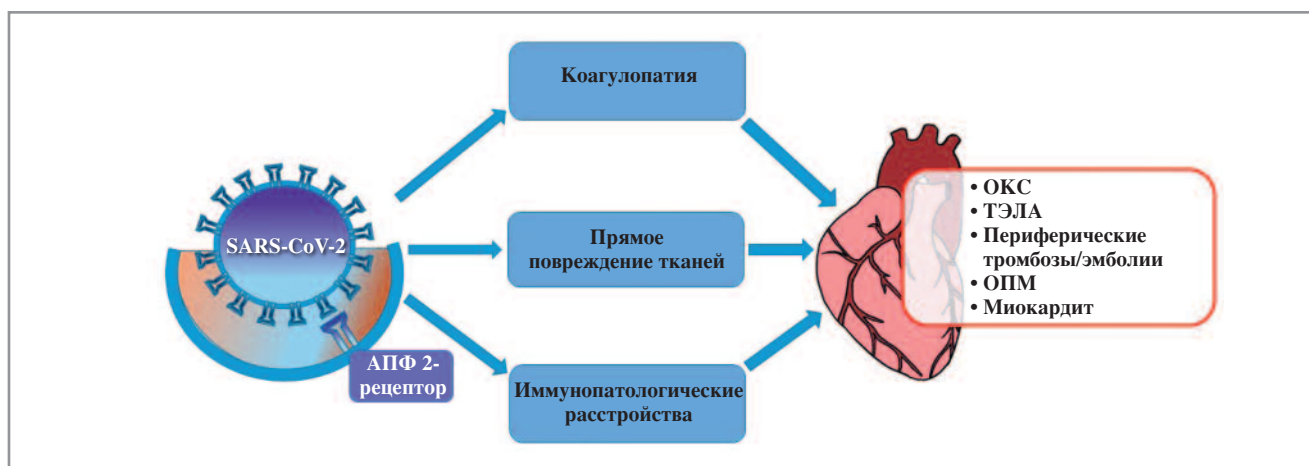
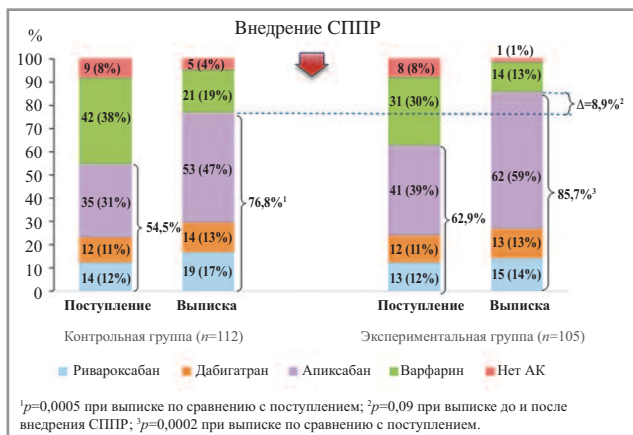


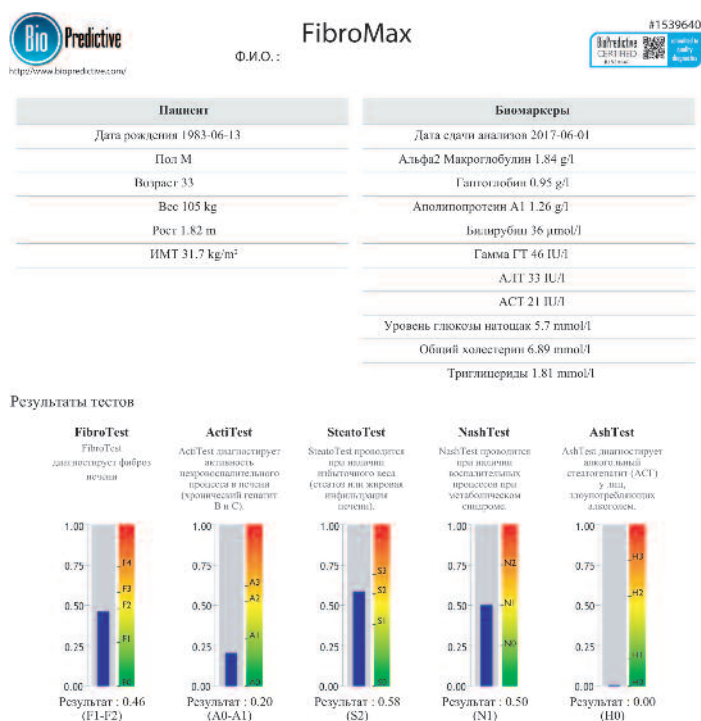
Рис. 2. Ключевые звенья патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 (пояснение в тексте).

К статье А.А. Чернова и соавт. «Результаты внедрения автоматизированной системы поддержки принятия решения по назначению антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий» (с. 37)



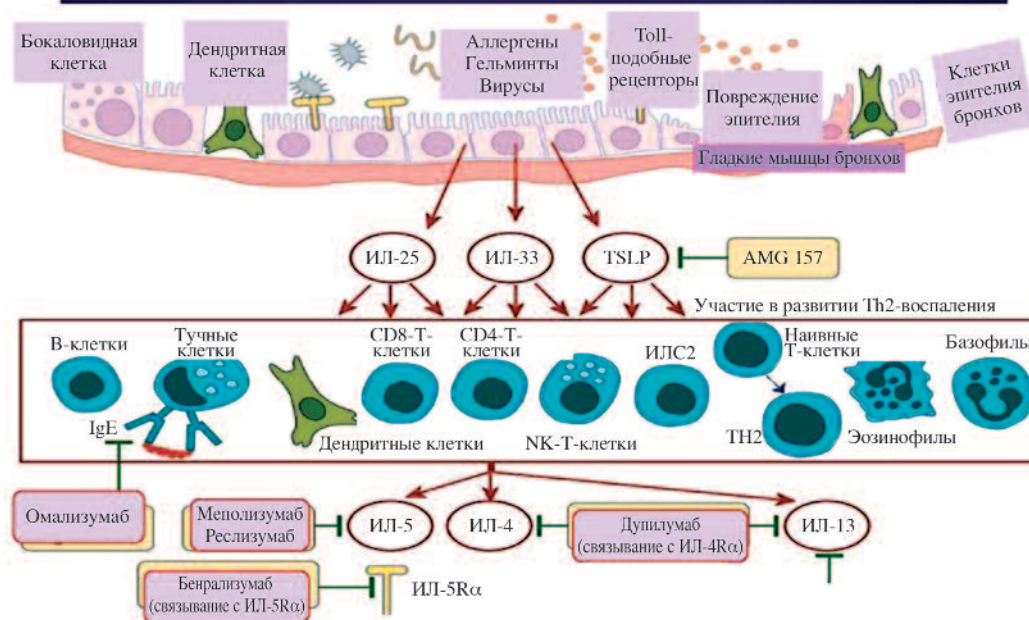
Структура назначения АК пациентам с ФП до и после внедрения СППР.

Рис. 2. Неинвазивные методы оценки ФП.



Аппарат FibroScan 502 TOUCH
(оценка стадии фиброза печени)

Иммуноопосредованное воспаление при астме: мишени для таргетной терапии



Мишени для таргетной терапии биологическими препаратами (с изменениями) [11].

Урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



**Референтный препарат УДХК
в Европе, США и России¹**



Капсулы 250 мг



Таблетки 500 мг



Суспензия 250 мг/5мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственных формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции



**эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии**



Реклама

¹Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. – М., 2017. – С. 39.

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Едиственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

— в рамках национального календаря профилактических прививок;

— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплинией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);

— повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

— острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет — в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемopoэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы — с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С — 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьюткалс, Ирландия Грейндж Капел Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



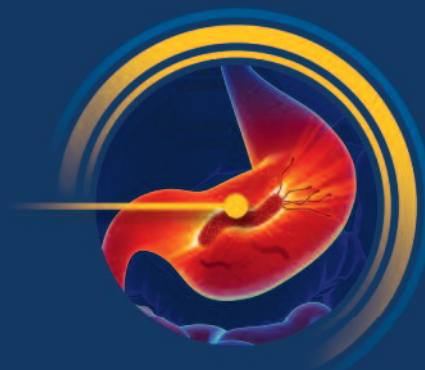
PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.



ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИЧИНЫ ГАСТРИТА: ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI*^{1,*}

ЛС-000679



В 90% случаях причина гастрита – инфекция *H. pylori*²



Инфекция *H. pylori* может привести к развитию
язвы желудка, двенадцатиперстной кишки
и к раку желудка!³



Этиотропную терапию *H. pylori* необходимо проводить схемами,
включающими антибактериальные препараты⁴



Клацид® – оригинальный** кларитромицин со стабильным содержанием
действующего вещества и показателями растворимости^{5,6}

Клацид®. МНН: кларитромицин. Регистрационный номер: ЛС-000679. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. Показания к применению: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами у взрослых и детей старше 12 лет: инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония); инфекции верхних дыхательных путей (такие как фарингит, синусит); инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа); диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*; локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*; профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), ВИЧ-инфицированным больным с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм³; эрадикация *H. pylori* и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки. Противопоказания: повышенная чувствительность к кларитромицину, макролидам и другим компонентам препарата; одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, тимозиол, терфенадин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамином, дигидроэрготамином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием кларитромицина с колихицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазомом; удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); гипокалиемия (риск удлинения интервала QT); тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью, холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развивавшийся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»); порфирия; период грудного вскармливания; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью*: почечная недостаточность средней и тяжелой степени; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени; пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипотонгией, нарушениями проводимости и клинически значимой брадикардией. Применение при беременности и в период грудного вскармливания*: безопасность применения кларитромицина во время беременности и в период грудного вскармливания не установлена. Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости приема в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: для приема внутрь, независимо от приема пищи. Обычная рекомендованная доза кларитромицина у взрослых и детей старше 12 лет – 500 мг 2 раза в день (в этом случае возможно применение препарата Клацид® таблетки покрытые пленочной оболочкой, 250 мг). Кларитромицин 500 мг 2 раза в день используют в случае более тяжелых инфекций. Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней. Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней. Дозы для лечения микобактериальных инфекций, кроме туберкулеза: при микобактериальных инфекциях рекомендована доза кларитромицина 500 мг 2 раза в день. Лечение диссеминированных MAC инфекций у пациентов со СПИД следует продолжать до тех пор, пока имеется клиническая и микробиологическая эффективность. Кларитромицин следует назначать в комбинации с другими антимикробными препаратами, активными в отношении данных возбудителей. Длительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций устанавливает врач. Для профилактики инфекций, вызванных MAC, рекомендованная доза кларитромицина для взрослых – 500 мг 2 раза в день. Для эрадикации *H. pylori*: у пациентов с язвенной и неязвенной гастритом, вызванной инфекцией *H. pylori*, кларитромицин можно назначить по 500 мг 2 раза в день в комбинации с другими антимикробными препаратами и ингибиторами протонного насоса в течение 7–14 дней, в соответствии с национальными и международными рекомендациями по лечению инфекции *H. pylori*. Пациенты с почечной недостаточностью: больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин назначать половину обычной дозы кларитромицина (в данном случае используется доза 250 мг). Лечение таких больных продолжают не более 14 дней. Применение у детей младше 12 лет: применение у детей младше 12 лет не изучалось. Побочное действие*: сыпь; головная боль, бессонница; интенсивное потоотделение; диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боли в области живота; дисгевзия; вазодилатация; отклонение в печеночной пробе. Передозировка*: симптомы: прием большой дозы кларитромицина может вызвать симптомы нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, паранормальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*: антиаритмические средства (хинидин и дисопирамид): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт» при совместном применении кларитромицина и хинидина или дисопирамида. При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия; рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы. Непрямые антикоагулянты: при совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. Особые указания*: возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата. Срок годности*: 3 года. Условия отпуска: по рецепту.

*Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

СМП от 13.03.2019 на основании ИМП от 04.03.2019.

* В случае *H. pylori*-ассоциированного гастрита. ** Под термином оригинальный подразумевается референтный. ДПК – двенадцатиперстная кишка.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Клацид®, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, от 04.03.2019. 2. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. Ивашкина В. Т., Лапиной ТЛ–М.: Гэотар-Медиа, 2008. 3. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 4. Malfetheriner P., Megraud F., O' Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017 Jan; 66(1): 6–30. 5. Nightingale CC. A Survey of the Quality of Generic Clarithromycin Products from 18 Countries. Clin Drug Inves 2005; 25(2): 135–152. 6. По данным Государственного реестра лекарственных средств ГРЛС. <https://grls.rosminzdrav.ru> доступ от 06.06.19.

ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171,
г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, стр. 1,
БЦ «Метрополис».
Телефон: (495) 258-42-80, факс: (495) 258-42-81;
www.abbott-russia.ru
RUKLG180521b от 19.06.2019 г.
Реклама

Abbott

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Альфазокс

Раствор для приема внутрь
в пакетиках-саше по 10 мл

Гиалуроновая кислота
Хондроитина сульфат
Полоксамер 407



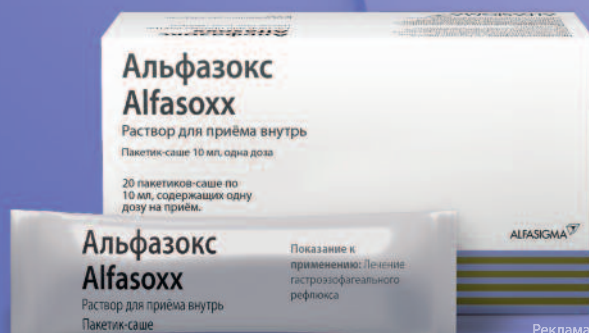
Защита там, где
это необходимо

SMART*-РЕШЕНИЕ для ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ**

Принципиально новый продукт для лечения
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, действие которого
направлено на защиту и восстановление¹ слизистой пищевода

Способствует:

-  заживлению и восстановлению¹
-  снижению воспаления¹
-  устранению симптомов¹



1. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЬФАЗОКС. Раствор для приема внутрь.

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 19 ноября 2018 года № РЗН 2017/5664.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Афарм С.р.л.», Виа Рома, 26 – 28041 Арона (НО), Италия. СОСТАВ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ: Раствор для приема внутрь Альфазокс, Пакетики – саше 10 мл, в упаковке 20 пакетиков – саше. ОПИСАНИЕ ИЗДЕЛИЯ: Медицинское изделие Альфазокс действует механически, обеспечивая быстрое устранение симптомов, обусловленных гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется такими симптомами как изжога, кислотный рефлюкс либо не кислотный (смешанный, щелочной) рефлюкс, кашель и дисфония, которые могут быть связаны с наличием эрозивных дефектов слизистой пищевода. Выраженность симптомов ГЭРБ часто усиливается в положении на спине, поэтому состояние пациентов ухудшается в ночное время. Комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе Альфазокс компонента «Полоксамер 407», обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надёжный контакт комплекса «гиалуроновая кислота – хондроитина сульфат» с поверхностью стенки пищевода, способствуя её защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Альфазокс способствует снижению воспаления и заживлению эрозий слизистой при эзофагитах и гастродуоденитах. ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение гастроэзофагеального рефлюкса. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Не рекомендуется применять Альфазокс в случаях известной или подозреваемой повышенной чувствительности к любому его компоненту. Не рекомендуется применять Альфазокс беременным и кормящим женщинам, так как соответствующие исследования не проводились. УКАЗАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ: Нельзя превышать рекомендованную дозу. Если симптомы ГЭР сохраняются, или возникли нежелательные явления, необходимо обратиться к врачу. Нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Ингредиенты: натрия гиалуронат, хондроитина сульфат натрия, ксилитол С, полоксамер 407, поливинилпирролидон, бензоат натрия, сорбат калия, ароматизатор, вода. ПРИМЕНЕНИЕ: Пакетики-саше: по 1 пакетик (10 мл) после основных приёмов пищи и перед сном или в соответствии с рекомендациями врача. ХРАНЕНИЕ: При температуре от +5 °С до +30 °С. Не замораживать. СРОК ГОДНОСТИ: 36 месяцев. СЛУЖБА ПОДДЕРЖКИ ПОКУПАТЕЛЕЙ: ООО «Альфасigma Рус» 125009 г. Москва, Тверская ул., 22/2 корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел./факс: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

* SMART (англ.) – умное. ** ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Комплексный подход к исследованию ЖКТ

Solar UGI G3-8 (MMS-Laborie, Нидерланды) - система для исследования верхних отделов ЖКТ. Базовая комплектация [Sol UGI bas]:

24-х канальный комплекс на специальной тележке с перфузионной помпой, компрессором, капиллярной системой, комплектом датчиков давления, набором расходных материалов, рабочей станцией, монитором 23" и лазерным цветным принтером.

Водноперфузионная эзофагеальная манометрия высокого разрешения, исследования пищевода, НПС и ВПС (HRM)

Диагностика заболеваний пищевода и нижнего пищеводного сфинктера, нарушения глотания, спазма пищевода, ахалазии, сфинктерной недостаточности, исследование моторики пищевода с автоматической классификацией моторики.

Автоматический анализ результатов исследования (Chicago classification 3.0).

Атлас заболеваний пищевода и НПС для HRM исследований.

Дополнительные возможности:

-Аноректальная манометрия высокого разрешения, исследования нижних отделов ЖКТ (HRAM)

-Импедансометрия (исследование импеданса параллельно с HRM),

-Манометрия двенадцатиперстной/ тонкой кишки, сфинктера Одди,

-Исследование моторики толстой кишки,

-Нейроисследования малого таза (скорость проведения по пудендальному нерву, исследование соматосенсорных вызванных потенциалов, диагностика аксонопатии)

-Биофидбэк терапия, реабилитация больных со сфинктерной недостаточностью и синдромом обструктивной дефекации.



Инфомед-Экспо

+7(495)787-09-72

www.infomed-expo.ru



Solar AM (MMS-Laborie, Нидерланды) - система для исследования нижних отделов ЖКТ. Базовая комплектация [Sol AM bas]: аноректальная манометрия, диагностика заболеваний запирательного аппарата прямой кишки (ЗАПК), классификация по степеням недержания, сфинктерометрия, исследование резервуарной функции прямой кишки и висцеральной гиперчувствительности, исследование ректоанального ингибиторного рефлекса и диагностика болезни. Гишпрунга, профилометрия ЗАПК и построение 3-х мерной модели сфинктерного аппарата, диагностика синдрома обструктивной дефекации (определение типа диссинергии).

Состав базового комплекта: 8-ми канальная манометрическая система на мобильной тележке с пуллером, водноперфузионной помпой, компьютером и цветным лазерным принтером. Инсталляция оборудования и первичный инструктаж медицинского персонала.

Возможная доукомплектация и дополнительные услуги:

-Клиническое обучение у специалистов.

-Суммарная ЭМГ,

-Биофидбэк терапия, реабилитация больных со сфинктерной недостаточностью и синдромом обструктивной дефекации,

-Исследование моторики толстой кишки,

-Нейроисследования малого таза (скорость проведения по пудендальному нерву, исследование соматосенсорных вызванных потенциалов, диагностика аксонопатии),

-Электрогастрография,

-Дополнительные возможности по согласованию с заказчиком. Возможная доукомплектация и дополнительные услуги: в тч суммарная ЭМГ (1 канал), исследование моторики толстой кишки, биофидбэк терапия, нейрофизиологические исследования малого таза, аноректальная манометрия высокого разрешения (до 12 каналов), электрогастрография. Клиническое обучение у специалистов.

Заболевания печени?
Выход есть!



ГРИНТЕРОЛ®

Урсодезоксихолевая кислота

Базовая терапия холестаза, литолиз
и сервисная гепатопротекция

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Регистрационный номер: ЛП – 002649 от 08.10.2014 г. Торговое название: ГРИНТЕРОЛ® МНН: урсодезоксихолевая кислота. Лекарственная форма/состав: капсулы, одна капсула содержит урсодезоксихолевой кислоты 250 мг. Показания: растворение мелких и средних холестериновых камней при функционирующем желчном пузыре; билиарный рефлюкс-гастрит; первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации; хронические гепатиты различного генеза; первичный склерозирующий холангит; муковисцидоз; неалкогольный стеатогепатит; алкогольная болезнь печени; дискинезия желчевыводящих путей. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; рентгеноположительные желчные камни; нефункционирующий желчный пузырь; острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника; цирроз печени в стадии декомпенсации; выраженная печеночная и/или почечная недостаточность; панкреатит; детский возраст до 3-х лет. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Гринтерол®

© Grindex, 2019

Реклама



Добро
пожаловать на
cholestazu.net

Grindex

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов: ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³
Дупиксент® (дупиумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией^{*2}

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией^{*5}

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480** мл

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией^{*4}

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду

* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупиумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v.2.0. Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупиумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупиумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупиумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 12 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 12–17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более — начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® лечение начинают с дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции в месте инъекции и отек в месте инъекции.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)

125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2001023-1-0-08/2020

SANOFI GENZYME

Дупиксент
(дупиумаб)

РАЗО® поможет РАЗОбраться с кислотой без компромиссов

Результат

Максимальное повышение pH с 1 дня терапии^{2,3}

Защита

Низкий риск лекарственных взаимодействий¹



1. Пахомова И.Г. Полиморбидный пациент с ГЭРБ и патологией сердечно-сосудистой системы, получающий антиагрегантную терапию. Возможности выбора ингибитора протонной помпы на клиническом примере. Медицинский совет 2019, №4.

2. Ивашкин В.Т., Немытин Ю.В., Макаров Ю.С. и др. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАРС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью//Клин. персп. гастр., гепатол.-2002.-№5.-с.19-22

3. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing; comparison of four proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. № 12. – P. 1507-1514

4. Стоимость терапии 16 рублей в день при ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с H.pylori. Средняя взвешенная цена по данным IQVIA, февраль 2020



16
рублей
в день⁴

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. РЕКЛАМА.