

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

ISSN 2079-9667

2014, № 5

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:

П.О. Богомолов,
А.О. Буеверов (зам. главного редактора),
А.В. Калинин,
Ю.А. Кучерявый,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
Е.А. Федосьина (ответственный секретарь),
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

Учредители:

Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 3000 экз.

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:

82127, 84981 – по каталогу
«Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Для корреспонденции: 127434, Москва, а/я 116

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени доктора и кандидата наук

Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы

гастроэнтерологии, гепатологии», 2014

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>А.Г. Комова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве	3
<i>В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких</i> Урсодезоксихолевая кислота как средство патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени	9
<i>О.В. Лебедева, Л.О. Никитина, А.О. Буеверов</i> Особенности течения желчнокаменной болезни в постхолестистэктомическом периоде у молодых пациентов с метаболическим синдромом	13
<i>Е.М. Чернова, Е.К. Баранская, З.А. Лемешко, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> Возможности применения экстракта листьев артишока при функциональной диспепсии	21
<i>В.О. Кайбышева, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, М.Ю. Коньков, А.Б. Пономарев, Н.Н. Напалкова, В.М. Нечаев, В.Т. Ивашкин</i> Морфофункциональные изменения в пищевode при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от характера рефлюктата	28
<i>О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин</i> Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	37
<i>Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев</i> Лечение микроскопического колита: фокус на будесонид	43
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	50
Школа клинициста	52

Scientific
and practical
journal
for clinicians

ISSN 2079-9667

2014, No 5

Editor-in-chief

V.T. Ivashkin

Production Manager

G.G. Piskunov

Editorial Board:

P.O. Bogomolov,
A.O. Buyeverov (deputy editor-in-chief),
A.V. Kalinin,
Yu.A. Kucheryavy,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhmanov,
E.A. Fedosina (secretary-editor),
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

Founders:

Russian gastroenterological
association,
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

The publisher:

Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

Periodicity of the edition:

bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>A.G. Komova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin</i> Prevalence of diffuse liver diseases in Moscow.....	3
<i>V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh</i> Modern aspects of non-alcoholic fatty liver disease treatment	9
<i>Lebedeva O.V., Nikitina L.O., Buyeverov A.O.</i> Course of gallstone disease in postcholecystectomy period in young patients with metabolic syndrome	13
<i>Ye.M. Chernova, Ye.K. Baranskaya, Z.A. Lemeshko, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin</i> Options of thistle leaves extract application at functional dyspepsia.....	21
<i>V. O. Kaybysheva, A. S. Trukhmanov, O. A. Storonova, M. Yu. Konkov, A. B. Ponomarev, N. N. Napalkova, V. M. Nechayev, V. T. Ivashkin</i> Esophageal morphofunctional changes at gastroesophageal reflux disease in relation to the type of refluxate.....	28
<i>O. A. Storonova, A. S. Trukhmanov, V. T. Ivashkin</i> Esophageal mucosa protective factors at the treatment of gastroesophageal reflux disease	37
<i>Yu.A. Kucheryavy, D.N. Andreyev</i> Microscopic colitis treatment: focus on budesonide.....	43
Thesis abstracts: information from the Higher attestation comission.....	50
Tutorial for clinician.....	52

Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве

А. Г. Комова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин

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

Комова Анна Геннадьевна — врач-терапевт лечебно-диагностического отделения № 3 Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: appakotova@inbox.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1.

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

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

Цель исследования. Изучить распространенность диффузных заболеваний печени в Российской Федерации на примере крупного промышленного города — Москвы с использованием скрининговых тестов.

Материал и методы. В проспективное популяционное исследование были включены 5000 жителей г. Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом (обратились в рамках проекта «Проверь свою печень»). Всем лицам выполнено следующее обследование: осмотр, заполнение пищевого дневника, опросников CAGE и AUDIT, выяснение профессиональной занятости, определение антропометрических параметров, клинический и биохимический анализы крови, определение anti-HCV и HBsAg в крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. При выявлении отклонений в печеночных тестах по определенному алгоритму [3, 4] устанавливали предварительный диагноз и приглашали этих лиц для дообследования и уточнения диагноза в отделение гепатологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Результаты. В исследованной выборке жителей г. Москвы отклонения в печеночных функциональных тестах выявлены у 30,6% обследованных (у 1461 из 4768, 232 человека исключены из исследования в связи с отсутствием части данных), причем достоверно чаще у мужчин — у 49,7 и 25,5% соответственно ($p < 0,001$). Распространенность диффузных заболеваний печени в этой выборке жителей г. Москвы ($n = 4768$) была следующей: неалкогольная жировая болезнь печени 7,4% ($n = 352$), алкогольная болезнь печени 6,9% ($n = 329$), гепатит С 6,7% ($n = 322$), гепатит В 1,9% ($n = 91$), лекарственное поражение печени 0,82% ($n = 39$), холестатические заболевания печени 0,69% ($n = 33$), аутоиммунный гепатит 0,78% ($n = 37$), другие заболевания 5,4% ($n = 258$).

Выводы. Факторами риска развития болезней печени, установленными с помощью однофакторного анализа, являлись: мужской пол ($p < 0,001$), избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела более 25 кг/м^2 ; $p < 0,001$), гипергликемия ($p < 0,001$), гипертриглицеридемия ($p < 0,001$). При более строгой оценке с помощью многофакторного анализа выделены основные факторы риска, а именно: возраст от 30 до 59 лет ($p < 0,001$), употребление алкогольных напитков в количестве, наносящем вред здоровью (более 16 баллов в опроснике AUDIT; $p = 0,04$), гиперхолестеринемия ($p = 0,016$). Удельный вес нуждающихся в этиотропной и патогенетической терапии после уточнения предварительного диагноза среди тех обследованных, у которых выявлены отклонения в скрининговых тестах, составил 80,3%.

Ключевые слова: диффузные заболевания печени, эпидемиология, Россия.

Prevalence of diffuse liver diseases in Moscow

A.G. Komova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

Aim of investigation. To study the prevalence of diffuse liver diseases in the Russian Federation using screening tests by the example of Moscow as a large industrial city.

Material and methods. Overall 5000 randomly chosen Moscow inhabitants (addressed within framework of the «Liver check-up» project) aged 18 to 75 years have been included in prospective population study. All patients underwent following tests: physical examination, food diary, CAGE and AUDIT questionnaires, occupational history, assessment of anthropometrical data, clinical and biochemical blood tests, assessment of blood anti-HCV-AB and HBsAg, abdominal ultrasound. At detection of changes in liver tests according to established algorithm [3, 4] preliminary diagnosis was stated and patients were invited for additional investigation to specify the diagnosis in hepatology department of Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital #2, Sechenov First Moscow state medical university.

Results. In the studied sample of Moscow inhabitants changes in liver function tests were revealed in 30,6 % of patients (in 1461 of 4768, 232 patients were excluded from investigation due to missing data), and significantly more common in men – in 49,7 and 25,5% respectively ($p < 0,001$). The prevalence of diffuse liver diseases in this sample of Moscow inhabitants ($n=4768$) was following: non-alcoholic fatty liver disease – 7,4 % ($n=352$), alcohol-induced liver disease – 6,9 % ($n=329$), hepatitis C – 6,7% ($n=322$), hepatitis B – 1,9 % ($n=91$), drug-induced liver disease – 0,82 % ($n=39$), cholestatic liver diseases – 0,69% ($n=33$), autoimmune hepatitis of 0,78% ($n=37$) and other diseases – 5,4% ($n=258$).

Conclusions. Risk factors for liver diseases, revealed by univariable analysis, were: male gender ($p < 0,001$), excessive body weight and obesity (body mass index over 25 kg/m²; $p < 0,001$), hyperglycemia ($p < 0,001$), hypertriglyceridemia ($p < 0,001$). At more strict estimation by multifactorial analysis major risk factors were defined, i.e.: age 30 to 59 years ($p < 0,001$), intake of harmful amounts of alcohol (over 16 points of AUDIT questionnaire; $p=0,04$), hypercholesterolemia ($p=0,016$). Relative weight of patients, requiring etiological and pathogenic therapy after specification of preliminary diagnosis of those with deviations in screening tests, was 80,3%.

Key words: diffuse liver diseases, epidemiology, Russia.

Введение

Хронические диффузные заболевания печени — одна из наиболее актуальных проблем в современной гастроэнтерологии. Распространенность этой патологии все более увеличивается, особенно среди лиц трудоспособного возраста [5, 6, 12, 13, 14]. Однако анализ результатов исследований позволяет сделать вывод о том, что реальная распространенность диффузных заболеваний печени в мире изучена не полностью, поэтому необходимо дальнейшее проведение исследований.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение распространенности диффузных заболеваний печени в Российской Федерации на примере крупного промышленного города — Москвы с использованием скрининговых тестов. В исследовании также дана демографическая характеристика анализируемой популяционной выборки, выявлена частота отклонений в печеночных функциональных тестах с использованием

скрининговых методов, сформулированы предварительные диагнозы у этих обследованных (группа А), выполнен анализ факторов риска развития заболеваний печени и выделены наиболее важные из них. На основании результатов исследования внесены предложения по профилактике и ранней диагностике заболеваний печени в России.

Материал и методы исследования

В проспективное популяционное исследование были включены 5000 жителей г. Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом (обратились для медицинского обследования в рамках проекта «Проверь свою печень»). Социальный проект «Проверь свою печень» был организован Российским обществом по изучению болезней печени для привлечения внимания людей к своему здоровью, в частности для исключения патологии печени. Жители г. Москвы получали

информацию о проекте из наружной рекламы, буклетов и баннеров, на специализированных интернет-сайтах российских медицинских организаций (rsls.ru, gastro.ru, gastrohep.ru). Далее они по многоканальному телефону записывались в лабораторию на исследование определенных показателей крови.

Обследование пациентов проводили по единому плану, который включал:

- сбор демографических данных: пол, рост, масса тела (МТ) с последующим расчетом индекса МТ (ИМТ) — отношения МТ (в килограммах) к росту (в метрах) в квадрате;
- сбор информации о профессиональной занятости (рабочие, служащие, пенсионеры, инвалиды, домохозяйки, учащиеся, работники здравоохранения, деятели науки или культуры, предприниматели, работники образования, военные и прочие);
- установление вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем — заполнение опросни-

ков CAGE, AUDIT [16, 17]) и стиля питания (заполнение пищевого дневника, с помощью которого выясняли особенности рациона пациентов);

- лекарственный анамнез (прием каких-либо лекарственных препаратов, фитопрепаратов, биологически активных добавок в течение последних 3 мес);

- лабораторные исследования с применением скрининговых тестов для исключения наиболее часто встречающихся заболеваний печени: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (*аланинаминотрансфераза* — АлАТ, *аспартатаминотрансфераза* — АсАТ, общий билирубин, прямой билирубин, *гамма-глутамилтранспептидаза* — ГГПТ, *щелочная фосфатаза* — ЩФ, *триглицериды* — ТГ, *общий холестерин* — ОХС, глюкоза), электрофорез белков сыворотки крови (альбумин, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины), anti-HCV, HBsAg.

Все лица, обследованные по указанному плану, были осмотрены врачом, им также было выполнено *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости с оценкой размеров печени, селезенки, диаметра общего желчного протока, воротной и селезеночной вен. Дальнейшему обследованию подлежали 4768 участников (232 человека были исключены из исследования в связи с неполными данными), которые были разделены на две группы: группа А — с отклонениями в печеночных тестах, группа В — без отклонений в печеночных тестах. Проведена статистическая обработка данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Популяционная выборка жителей г. Москвы включала 5000 человек, прошедших обследование в рамках проекта «Проверь свою печень». Установлено, что активнее в отношении заботы о своем здоровье оказались женщины — 66,6% обратившихся

($n=3329$), мужчины составили 33,4% ($n=1671$). По возрасту обследованные распределились следующим образом: лиц среднего возраста (45–59 лет) было 33,4%, молодого возраста (18–44 года) — 47,5%, пожилого (60–75 лет) — 19,1% (Классификация ВОЗ, 2012).

При дальнейшем анализе результатов обследования 4768 человек, соответствовавших критериям включения в исследование, выделена группа лиц с предполагаемым заболеванием печени (группа А), в которую был включен 1461 (30,6%) человек. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что более чем у каждого четвертого жителя г. Москвы имеются отклонения в печеночных тестах, которые могут свидетельствовать об ее патологии. В группу В (обследованные, у которых отсутствовали отклонения в печеночных показателях) вошли 3307 (69,4%) человек. Достоверно более часто повышение печеночных лабораторных тестов выявлено у лиц мужского пола, их в группе А было 49,7%, в то время как в группе В — 25,5%. Интересно отметить, что в общей выборке женщин было в 2 раза больше мужчин.

В течение прошедших лет выполнено большое количество исследований, посвященных изучению факторов риска развития таких наиболее распространенных заболеваний печени, как *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) и *алкогольная болезнь печени* (АБП). Согласно предварительному диагнозу, в проведенном нами исследовании эти заболевания также занимают первое место — 42,2% (НАЖБП 24,1%, АБП 18,1%). Развитие НАЖБП напрямую связано с ожирением и метаболическим синдромом, заболеваемость которыми с возрастом увеличивается, однако, как свидетельствуют результаты исследований в этой области, НАЖБП чаще всего не ассоциирована с пожилым возрастом [7]. В проведенном нами исследовании

получены аналогичные результаты: пожилой и старческий возраст служит независимым предиктором отсутствия патологии печени.

В представленной работе проанализированы такие параметры, как пол, ИМТ, результаты заполнения вопросников CAGE и AUDIT в баллах (скрининг алкогольной зависимости), курение, некоторые лабораторные показатели (ОХС, ТГ, глюкоза, ГГПТ, γ -глобулины), в качестве независимых факторов риска развития заболеваний печени. С этой целью применяли однофакторный (определение значимости отдельных факторов риска) и многофакторный (бинарная логистическая регрессия, с помощью которой выделяли независимые факторы риска) анализы.

Пол. Мужской пол был определен как достоверный фактор риска развития заболевания печени ($p<0,001$) с помощью критерия χ^2 Пирсона, но по результатам многофакторного анализа этот показатель оказался незначимым ($p=0,244$) и был исключен из модели логистической регрессии. Это можно объяснить тем, что, согласно опубликованным результатам исследований, мужской пол является сильным независимым фактором риска развития АБП [7, 15], а следовательно, и более высокой частоты злоупотребления алкогольными напитками. В проведенном нами исследовании при более строгом отборе факторов риска и выявлении независимых факторов степень злоупотребления алкоголем (по результатам использования опросника AUDIT) определена как более сильная.

Избыточная масса тела. Опубликованные результаты исследований свидетельствуют о том, что ИМТ является независимым фактором риска развития НАЖБП [1, 7, 8, 11]. В проведенном нами исследовании избыточная МТ и ожирение также выявлены как значимые факторы, оказывающие влияние на повышение уровня печеночных ферментов крови, хотя после статистического анализа этот показа-

Сравнительная характеристика ИМТ в группах

ИМТ	Группа А (n=1461)	Группа В (n=3307)	p*
Средний ± SD, кг/м ²	26,84±4,99	25,63±5,02	
Медиана	26,4	24,98	<0,001
[min; max]	[14,37; 57,47]	[13,75; 59,1]	
10/90 проценти	20,62/33,60	19,75/32,22	
ИМТ	Группа А (n=1461)	Группа В (n=3307)	p**
Недостаточное питание, абс. число (%)	17 (1,2)	88 (2,7)	<0,001
Нормальная МТ, абс. число (%)	547 (37,6)	1562 (47,4)	<0,001
Избыточная МТ, абс. число (%)	537 (37)	1084 (32,9)	0,007
Ожирение, абс. число (%):			
I степени	255 (17,5)	405 (12,3)	<0,001
II »	82 (5,6)	111 (3,4)	0,004
III »	15 (1)	44 (1,3)	0,477

* U-критерий Манна–Уитни.

** Точный критерий Фишера.

тель не был отнесен к независимым факторам. Возможно, это связано с особенностями популяции Российской Федерации, для которой ожирение не является широко распространенной проблемой — средний ИМТ оказался невысоким: у мужчин 26,5 кг/м², у женщин 26,3 кг/м². В группе А средний ИМТ составил 26,84±4,99 кг/м² (медиана 26,4), в группе В — 25,63±5,02 кг/м² (медиана 24,98). ИМТ в группе А был достоверно

выше этого показателя в группе В (p<0,001, U-критерий Манна–Уитни). Лиц недостаточного питания и с нормальной МТ было достоверно больше в группе В — 2,7% и 47,4% соответственно (p<0,001), а лиц с избыточной МТ, ожирением I и II степени — в группе А (p=0,007, p<0,001, p=0,004 соответственно; см. таблицу).

Таким образом, избыточная МТ и наличие ожирения любой степени являются достоверными факто-

рами риска развития патологических изменений в печени.

Достоверные различия между группами А и В в частоте выявления лиц с нормальной МТ, избыточной МТ и ожирением разной степени иллюстрирует рис. 1.

В исследовании проанализирована возможная связь между ИМТ и профессиональной занятостью обследованных. Установлено, что наиболее высокий показатель среднего ИМТ отмечен у инвалидов, пенсионеров, военнослужащих — 28,04, 27,93 и 26,68 кг/м² соответственно, а самый низкий — у учащихся и работников здравоохранения — 21,87 и 24,75 кг/м².

Лабораторные показатели.

Отклонения в печеночных тестах достоверно чаще наблюдались у лиц с повышенным уровнем глюкозы, ОХС и ТГ в крови, которые, согласно данным многочисленных международных исследований, являются независимыми факторами риска развития НАЖБП [1, 7, 9].

Курение. Согласно сведениям, предоставляемым ВОЗ разными странами и территориями мира, распространённость курения табака среди взрослого населения варьирует от 4% в Ливии до 54% в Науру. В первую десятку стран, в которых наиболее широко

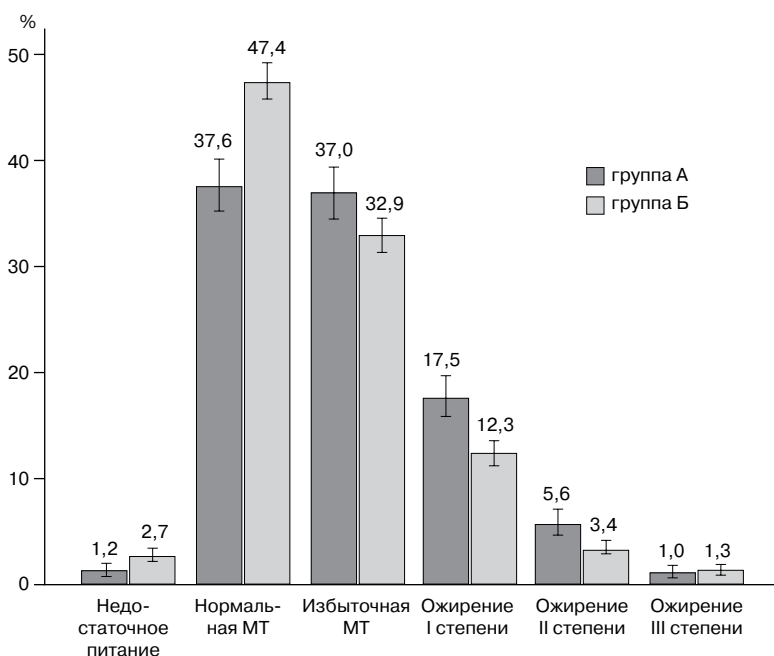


Рис. 1. Сравнительная характеристика групп в зависимости от ИМТ (ДИ 95%)

распространено курение табака, помимо Науру, входят Австрия, Гвинея, Намибия, Кения, Босния и Герцеговина, Монголия, Йемен, Турция, Румыния. Россия в этом ряду из 153 стран занимает 33-е место. Согласно результатам проведенного нами исследования, в проанализированной выборке выявлено около 8% курящих, причем значимых различий между двумя группами не отмечено: в группе А — 8,7%, в группе В — 7,3% ($p=0,101$), что значительно ниже показателя, опубликованного ВОЗ в 2011 г., — 37%. Такая разница может быть обусловлена особенностями откликнувшихся по акции лиц (более половины участников женского пола) и успехами противотабачной кампании, которую проводят в России с 2010 г.

Злоупотребление алкогольными напитками. Результаты анализа заполненных обследованными опросников CAGE и AUDIT, предназначенных для выявления алкогольной зависимости, свидетельствуют, что огромному числу людей (74,64% популяционной выборки) следует уменьшить количество употребляемых спиртных напитков, а 9,8% из них злоупотребляют алкогольными напитками или имеют алкогольную зависимость. Доля таких лиц в группе А значительно выше, чем в группе обследованных с предполагаемой «здоровой» печенью. Полученные нами сведения соответствуют данным официальной статистики в России, опубликованной ВОЗ в 2010 г., — 8,9% населения старше 14 лет злоупотребляют алкогольными напитками.

Распространенность маркеров гепатита В и С. Согласно данным, полученным после скрининга 5000 человек, у 6,7% ($n=322$) из них имеются положительные anti-HCV и у 1,9% ($n=91$) — положительный HBsAg. Проанализировав данные о частоте повышения уровня печеночных тестов у лиц с положительными anti-HCV и HBsAg в крови, мы можем косвенно судить о репликации вируса [10, 12]: по нашим

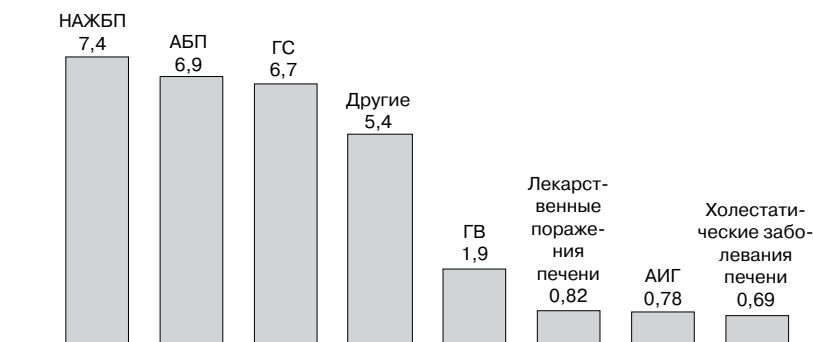


Рис. 2. Распространенность диффузных заболеваний печени в общей популяционной выборке согласно предварительному диагнозу, %

данным, это 50,9% всех лиц с положительным маркером гепатита С и 14,3% лиц с положительным HBsAg в крови. С высокой долей вероятности можно предположить, что они нуждаются в дообследовании и, по всей видимости, лечении.

При анализе распространенности anti-HCV и HBsAg в крови обследованных в зависимости от профессиональной принадлежности мы обратили внимание на отсутствие значимых различий между работниками здравоохранения и всей популяционной выборкой: среди работников здравоохранения anti-HCV выявлен у 6,5%, в общей выборке — у 6,9% ($p=0,841$, критерий χ^2 Пирсона), HBsAg — у 0,7 и 1,9% соответственно ($p=0,523$, точный критерий Фишера). Вероятно, такой результат обусловлен отсутствием в проведенном нами исследовании разделения работников здравоохранения по специальностям, характеризующимся высоким и низким риском инфицирования. В то же время было доказано, что в группе высокого профессионального риска парентерального заражения гепатитами входят не только лица, непосредственно контактирующие с кровью больных (хирурги, реаниматологи, операционные и процедурные сестры и пр.), но и медицинские работники терапевтических специальностей, периодически выполняющие парентеральные процедуры, у которых практически отсутствует эпидемическая настороженность.

Выводы

В таком крупном промышленном городе, как Москва, отклонения в печеночных функциональных тестах (повышение уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, общего билирубина выше верхнего предела нормы, положительные anti-HCV и HBsAg) выявляют у 30,6% жителей (у 1461 из 4768), при этом достоверно чаще у мужчин — у 49,7 и 25,5% соответственно ($p<0,001$). Распространенность диффузных заболеваний печени в исследованной выборке жителей г. Москвы ($n=4768$) была следующей: НАЖБП 7,4% ($n=352$), АБП 6,9% ($n=264$), гепатит С (ГС) 6,7% ($n=322$), гепатит В (ГВ) 1,9% ($n=91$), лекарственные поражения печени 0,82% ($n=39$), холестатические заболевания печени 0,69% ($n=33$), аутоиммунный гепатит (АИГ) 0,78% ($n=37$), другие заболевания 5,4% ($n=323$) (рис. 2). Факторами риска развития болезней печени, установленными с помощью однофакторного анализа, являются: мужской пол ($p<0,001$), избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела более 25 кг/м²; $p<0,001$), гипергликемия ($p<0,001$), гипертриглицеридемия ($p<0,001$). При более строгой оценке с помощью многофакторного анализа определены основные факторы риска, а именно: возраст от 30 до 59 лет ($p<0,001$), употребление алкогольных напитков в количестве, наносящем вред здоровью (более 16 баллов в опроснике AUDIT; $p=0,04$), гиперхолестерине-

мия ($p=0,016$). Удельный вес нуждающихся в этиотропной и патогенетической терапии после уточнения предварительного диагноза среди тех лиц, у которых выявлены отклонения в скрининговых тестах, составил 80,3%.

Заключение

Учитывая установленную нами высокую частоту выявления отклонений в печеночных биохимических тестах у жителей г. Москвы —

практически у каждого третьего жителя, не вызывает сомнений необходимость проведения профилактических мер. Всем лицам, у которых выявлены факторы риска (возраст от 30 до 59 лет, мужской пол, употребление алкогольных напитков в количестве, наносящем вред здоровью, — более 2 баллов в опроснике CAGE, более 16 баллов в опроснике AUDIT, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и ожирение — индекс массы тела более 25 кг/м², гиперглике-

мия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) на амбулаторном этапе рекомендуется проводить скрининговое исследование крови по определению активности печеночных ферментов для выявления возможных отклонений на ранних стадиях развития заболевания печени и направления к специалистам для проведения уточняющих лабораторных, инструментальных исследований и своевременного начала терапии.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Готье С.В., Ерамишанцев А.К., Жданов К.В., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Маевская М.В., Никитин И.Г., Чжао А.В. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени: Метод. пособие / Под ред. В.Т. Ивашкина и Н.Д. Ющука. — М., 2003.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М., 2007. — 156 с.
3. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Способ скрининга заболеваний печени и система для реализации способа / Пат. заявка № 2013139040 (РФ); Заяв. 22.08.2013 г; 84 с., ил. 0.
4. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Герман Е.Н. Правила обследования пациентов с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2013. — Т. 23, № 4. — С. 45–68.
5. Маевская М.В. Хронические диффузные заболевания печени, вызванные алкоголем и вирусами гепатитов В и С: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.
6. Шахильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. и др. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России: Материалы международного симпозиума. — Брест, 2011. — С. 184–186.
7. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Castiglione A., Croce L.S., Tiribelli C., et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 1387–1391.
8. Bell B.P., Manos M.M., Zaman A. The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance // Am. J. Gastroenterol. — 2008 Nov. — Vol. 103, N 11. — P. 2727–2736.
9. Chalasani Naga, Younossi Zobair et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association, 2012. Available from: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/NAFLD2012.pdf>
10. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: an update // AASLD Practice Guideline update, 2009.
11. Imhof A., Kratzer W., Boehm B., Meitinger K., Trischler G., Steinbach G. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population // Eur. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 22. — P. 889–897.
12. Lok A.S.F., McMahon B.J. Chronic Hepatitis B: Update // AASLD Practice Guideline update, 2009.
13. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis // AASLD Practice guidelines, 2010.
14. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.-C., Roudot-Thoraval F. The Burden of liver disease in Europe. A review of available epidemiological data, 2013.
15. O'Shea R.S., Srinivasan D., McCullough A.J., and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic Liver Disease // Hepatology, 2010.
16. Ewing, John A. Detecting Alcoholism: The CAGE Questionnaire. JAMA 252:1905-1907, 1984.
17. Thomas F. Babor, John C. Higgins-Biddle, John B. Saunders, Maristela G. Monteiro. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Care, second edition. Retrieved June 24, 2006.

Урсодезоксихолевая кислота как средство патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени

В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких

ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения РАМН, г. Красноярск

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического отделения ФГБУ НИИМП СО РАМН. Контактная информация: gastro@imprn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г.

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ НИИМП СО РАМН. Контактная информация: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ НИИМП СО РАМН. Контактная информация: tjulia@bk.ru

Цель обзора. Проанализировать современные данные о методах диагностики и принципах лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. Диагноз НАЖБП устанавливают после тщательного анализа всех возможных специфических причин (алкоголь, вирусы гепатита, генетические заболевания и др.) и подтверждения метаболического характера патологии. Скрининг НАЖБП необходим при лечении пациентов с ожирением. Для диагностики НАЖБП целесообразно провести обследование с целью определения симптомов заболеваний печени, биохимическое исследование крови, включающее, помимо традиционных печеночных тестов, анализы, позволяющие оценить состояние липидного и углеводного обмена, ультразвуковое исследование печени, эластографию и, при необходимости, морфологическое исследование биоптата печени.

Лечение больных с НАЖБП заключается в применении низкокалорийной диеты, предусматривающей потребление достаточного количества полиненасыщенных жиров и пищевых волокон, дозированных физических нагрузок с целью уменьшения массы тела, использовании инсулиновых сенситайзеров, лекарственных средств на основе урсодезоксихолевой кислоты, антиоксидантов.

Заключение. Методы диагностики и лечения НАЖБП быстро развиваются, что должны учитывать в своей клинической практике терапевты и гастроэнтерологи.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, диагностика, лечение, урсодезоксихолевая кислота.

Modern aspects of non-alcoholic fatty liver disease treatment

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

The aim of review. To analyze modern data on *non-alcoholic fatty liver diseases* (NAFLD) diagnostics methods and treatment principles.

Summary. NAFLD is the diagnosis of exclusion, which requires careful analysis of all possible specific causes of disease (alcohol, hepatitis viruses, genetic diseases, etc.) as well as confirmation of metabolic nature of disease. Screening diagnostics of NAFLD is mandatory for obese patients. NAFLD diagnostics necessitates careful analysis of symptoms of liver disease, biochemical studies (liver function tests, scores of lipid and carbohydrate metabolism), liver US, elastography, and if necessary, morphological investigation of liver biopsy specimens.

Treatment of NAFLD includes low-calorie diet with sufficient amount of polyunsaturated fats and food fibres, weight loss-oriented graduated physical activity, prescription of insulin sensitizers, UDCA and antioxidants.

Conclusion. Rapid development and progression of diagnostic and treatment methods of NAFLD, require constant renovation of knowledge in this area, correct estimation of clinical semiology and results of additional methods of investigation.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, diagnostics, treatment, ursodeoxycholic acid.

Согласно современному определению, *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) — заболевание, характеризующееся накоплением жира в печени в количестве, составляющем более 5% от массы гепатоцитов, отсутствием злоупотребления алкоголем (более 20 г в день для мужчин и более 10 г в день для женщин), вирусов гепатита и других специфических причин. Распространенность этой патологии в разных странах мира составляет около 30% [1], и в России она соответствует этому уровню [2]. Среди факторов риска развития НАЖБП выделяют низкую физическую активность, потребление продуктов, содержащих большое количество насыщенных жиров и фруктозы, но мало антиоксидантов, ожирение и сахарный диабет. Установлена выраженная ассоциация НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3], в связи с чем в настоящее время проводят активное изучение метаболических аспектов взаимосвязи патологии гепатобилиарной системы, ишемической болезни сердца и сахарного диабета [4, 5].

Модель патогенеза НАЖБП заключается в том, что при нарастании ожирения, особенно висцерального, увеличиваются интенсивность липолиза в жировой ткани и поступление *свободных жирных кислот* (СЖК) в печень, вследствие чего формируется жировая дистрофия гепатоцитов. СЖК обладают прямой (детергентный эффект) и опосредованной (продуктами окисления липидов) токсичностью, что приводит к ингибированию K^+/Na^+ -АТФазы, угнетению гликолиза, разобщению окислительно-фосфорилирования, активации PPAR- α -пути утилизации избытка

СЖК. При нарушении механизмов защиты от опосредованной токсичности СЖК (белки, связывающие митохондриальное β -окисление, антиоксиданты, альтернативные пути метаболизма СЖК в пероксисомах и микросомах) происходит прямое или индуцированное окислительным стрессом повреждение митохондрий и апоптоз либо некроз гепатоцитов с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита (рис. 1) [6].

Что касается диагностического алгоритма, следует выделить точку зрения американского гайдлайна, согласно которой скрининг НАЖБП необходим при наблюдении за пациентами с ожирением [7]. В обзоре, опубликованном в 2008 г. [8], американские коллеги рекомендовали строить алгоритм диагностики *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) на выявлении симптомов патологии печени, наличии ожирения (индекс Кетле более 30), увеличении окружности талии (более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин), увели-

чении содержания *триглицеридов* (ТГ; более 1,7 ммоль/л), превышающих норму показателей *аланин-аминотрансферазы* (АлАТ) и *гамма-глутамилтрансферазы* (ГГТП), подтверждении наличия стеатоза при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) печени и верификации гепатита при морфологическом исследовании.

Авторы систематического обзора, посвященного диагностике НАСГ, обратили внимание на целесообразность исключения всех возможных причин развития гепатита при диагностике НАЖБП (рис. 2) [9]. Многие исследователи подчеркивают важность и обязательность проведения эластографии при обследовании всех пациентов с гепатопатиями [10].

НАЖБП включает ряд заболеваний — от стеатоза и НАСГ до фиброза и цирроза печени. Диагностические критерии НАЖБП: наличие стеатоза печени по данным визуализации или гистологической картины и исключение других причин, (прежде всего злоупотребления алкоголем), приводя-

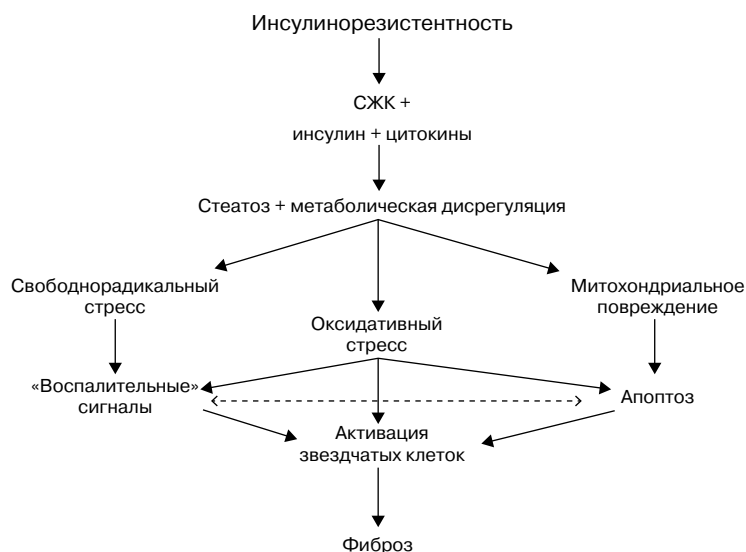


Рис. 1. Схема развития НАЖБП

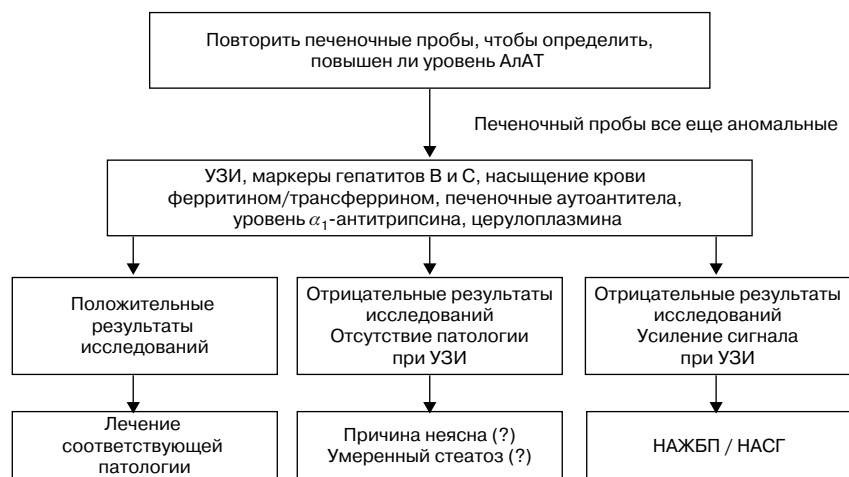


Рис. 2. Алгоритм диагностики НАЖБП

щих к стеатозу печени. При НАСГ выявляют как стеатоз, так и воспаление печени с повреждением гепатоцитов и наличием или отсутствием фиброза.

Лечение НАЖБП, в том числе НАСГ, заключается в применении дозированных физических нагрузок, модификации диеты, уменьшении массы тела, использовании инсулиновых сенситайзеров, препаратов с цитопротекторной активностью и антиоксидантов [11].

Лечение ожирения — это рациональная цель терапии НАЖБП, так как уменьшение массы тела приводит к снижению выраженности большинства медиаторов повреждения печени, включая инсулинорезистентность, содержание СЖК в печени, выработку провоспалительных и профибротических адипокинов. Диета с ненасыщенными жирами, холином и антиоксидантами оказывает профилактическое действие по отношению к НАЖБП [12]. Американский гайдлайн по НАЖБП, опубликованный в 2012 г., утверждает, что при уменьшении массы тела на 10% уменьшается воспаление в печени [7].

Большое внимание в развитии терапии НАЖБП уделяют инсулиновым сенситайзерам. Метаанализ, опубликованный в 2010 г., продемонстрировал отчетливую эффективность тиазолидинионов в лечении НАСГ [13].

Первое крупное исследование, в котором была подтверждена эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении НАСГ, было проведено французскими учеными под руководством V. Ratziu [14]. В него были включены 126 больных с НАСГ, подтвержденным результатами исследования материала, полученного при биопсии печени, и повышенным уровнем АлАТ. В течение 1 года 62 пациента принимали УДХК в высоких дозах (28–35 мг/кг в сутки) и 64 — плацебо. После 12 мес лечения уровень АлАТ более значительно снизился в группе УДХК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). В конце исследования уровень АлАТ нормализовался у 24,5% пациентов, получавших УДХК, и у 4,8% пациентов, принимавших плацебо ($p = 0,003$). Результаты не зависели от изменений массы тела. При лечении УДХК также значительно уменьшилась выраженность проявлений фиброза (FibroTest) в печени ($p < 0,001$) и улучшились показатели гликемического контроля и резистентности к инсулину. Исследование показало, что пациенты хорошо переносят высокие дозы УДХК.

В России И.В. Маев и соавт. [15] лечили 30 пациентов с НАСГ (1-я группа), применяя УДХК (урсосан) в дозе 20 мг/кг в сутки, в течение 90 дней. Больные, вошедшие во 2-ю группу ($n = 30$), получали

УДХК в комбинации с лактулозой (25 мг/кг в сутки). В обеих группах был получен достоверный клинический и биохимический ответ, выражавшийся в снижении уровня АлАТ и аспаратаминотрансферазы (АсАТ), ГГТП, общего холестерина и ТГ. Результаты лечения не различались в группах монотерапии УДХК и комбинированного лечения (УДХК + лактулоза).

О.А. Танченко и соавт. [16] в течение 8 нед проводили лечение пациентов с метаболическим синдромом и НАСГ, используя УДХК (урсосан) в суточной дозе 15 мг/кг. Результаты исследования сопоставляли с данными, полученными при наблюдении за пациентами ($n = 21$), которые не принимали УДХК. Через 8 нед в группе больных, получавших УДХК, динамика снижения активности АлАТ, АсАТ и ГГТП была достоверно более выраженной, чем в контрольной группе. В обзоре литературы, представленном В.Т. Ивашкиным и М.В. Маевской, позитивно оценивается возможность применения УДХК для лечения больных НАСГ [17].

Вместе с тем нельзя не отметить некоторую разнородность исследований по изучению влияния УДХК на течение НАЖБП. Так, U.F. Leuschner и соавт. [18] в течение 18 мес лечили пациентов с НАСГ УДХК в дозе 23–28 мг/кг в сутки, не получив выраженного клинического, биохимического и гистологического ответа. Это привело к возникновению дискуссии, в ходе которой сформировалось мнение о целесообразности применения УДХК в составе комплексной терапии НАСГ [19]. В обзоре литературы, посвященном анализу гайдлайнов разных стран по ведению пациентов с НАЖБП, F. Nascimbeni и соавт., положительно оценили возможность применения УДХК для лечения больных НАСГ [20]. В 2013 г. был опубликован метаанализ китайских авторов [21], в значительной степени прояснивший ситуацию. В обзоре был проведен анализ 12 иссле-

дований, выполненных с 1990 по 2012 г., на основании результатов которого был сделан вывод, что УДХК в комбинации с другими препаратами (витамин Е, фосфатидилхолин, силимарин, глицерризин) более эффективна, чем монотерапия УДХК, при лечении НАСГ.

В настоящее время получена доказательная база для увеличения позитивного влияния витамина Е на течение НАЖБП [22]. Вместе с тем на последних крупных международных конференциях С. Day (EASL, 2013), V. Ratziu (UEGW, 2013), J. Farrell (WCOG, 2013) высказали мнение, что витамин Е в дозе более 400 МЕ/сут способствует увеличению смертности, риска возник-

новения кровотечений и развития рака простаты.

В нашей стране широко применяют препарат УДХК «Урсосан», оказывающий холелитолитическое, гиполипидемическое, иммуномодулирующее и антиапоптотическое действие. Одним из официальных показаний к назначению урсосана является НАЖБП. К другим показаниям относят неосложненную желчнокаменную болезнь, хронические гепатиты разного генеза, холестатические заболевания печени, алкогольную болезнь печени, дискинезию желчевыводящих путей, билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит. Больным НАСГ урсосан обычно назначают в дозе 20–25 мг/кг в сутки.

Подводя итоги обзора, следует отметить, что НАЖБП является диагнозом исключения, установление которого возможно только после тщательного анализа всех специфических причин и подтверждения метаболического характера патологии. Нелекарственными методами лечения НАЖБП являются низкокалорийная диета с достаточным количеством полиненасыщенных жиров и пищевых волокон в рационе, применение дозированных физических нагрузок с целью уменьшения массы тела. Из лекарственных препаратов ведущие позиции занимают инсулиновые сенситайзеры, УДХК (урсосан) и антиоксиданты.

Список литературы

- Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58, N 3. – P. 593–608.
- Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) // *Врач.* – 2010, № 9. – С. 2–6.
- Eckard C., Cole R., Lockwood J. et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 6, N 4. – P. 249–259.
- Цуканов В.В., Ноздрачев К.Г., Тонких Ю.Л. Метаболические факторы защиты коренного населения Севера при ИБС и холелитиазе // *Бюлл. СО РАМН.* – 2006. – № 2. – С. 100–104.
- Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догдин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // *Тер. арх.* – 2005. – Т. 77, № 2. – С. 15–18.
- Dyson J., Day C.P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Dig. Dis.* – 2014. – Vol. 32, N 5. – P. 597–604.
- Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142, N 7. – P. 1592–1609.
- Oh M.K., Winn J., Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 503–522.
- Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33, N 5. – P. 525–540.
- Wong V.W., Chu W.C., Wong G.L. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography // *Gut.* – 2012. – Vol. 61, N 3. – P. 409–415.
- Tomeno W., Yoneda M., Imajo K. et al. Emerging drugs for non-alcoholic steatohepatitis // *Exp. Opin. Emerg. Drugs.* – 2013. – Vol. 18, N 3. – P. 279–290.
- de Wit N.J., Afman L.A., Mensink M. et al. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57, N 6. – P. 1370–1373.
- Rakoski M.O., Singal A.G., Rogers M.A. et al. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32, N 10. – P. 1211–1221.
- Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, N 5. – P. 1011–1019.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2013. – № 1. – С. 37–51.
- Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивякова О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2012. – № 1. – С. 82–86.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2010. – № 1. – С. 4–12.
- Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, N 2. – P. 472–479.
- Haedrich M., Dufour J.F. UDCA for NASH: End of the story? // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, N 5. – P. 856–858.
- Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59, N 4. – P. 859–871.
- Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 13, N 9. – P. 140–152.
- Hoofnagle J.H., Van Natta M.L., Kleiner D.E. et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38, N 2. – P. 134–143.

Особенности течения желчнокаменной болезни в постхолецистэктомическом периоде у молодых пациентов с метаболическим синдромом

О. В. Лебедева^{1,2}, Л. О. Никитина³, А. О. Буеверов²

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, кафедра медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ

³ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

Лебедева Ольга Валерьевна — аспирант кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Клинико-диагностический центр ФГБУ ФНЦ ФМБА России, врач.

Контактная информация: ovgastro11@mail.ru, 115282, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

Никитина Лиляна Олеговна — проректор по постдипломному и дополнительному образованию ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии».

Контактная информация: rsmu@rsmu.ru

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Контактная информация: bcl72@yandex.ru

Цель исследования. Изучить особенности течения *постхолецистэктомического синдрома* (ПХЭС) у пациентов с *метаболическим синдромом* (МС), у которых в возрасте от 18 до 44 лет выявлена *желчнокаменная болезнь* (ЖКБ).

Материал и методы. В исследование включен 81 пациент в возрасте 18–44 года, перенесшие холецистэктомию по поводу ЖКБ, наличие которой подтверждено визуализационными методами. Пациенты разделены на две группы: в 1-ю вошел 51 больной с признаками *метаболического синдрома* (МС), во 2-ю — 30 пациентов без МС. Проанализированы данные анамнеза, проведено клиническое обследование, изучены лабораторные показатели сыворотки крови, отражающие активность воспалительного процесса и функциональное состояние печени, состояние углеводного и жирового обмена. Инструментальные методы включали *ультразвуковое исследование* (УЗИ) брюшной полости, *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС), водородный дыхательный тест, изотопную холесцинтиграфию.

Результаты. Достоверные различия между результатами обеих групп получены по таким лабораторным показателям, как уровень гликемии ($p=0,04$), концентрация инсулина ($p=0,003$), инсулинорезистентность ($p=0,03$), активность аланиновой ($p=0,002$) и аспарагиновой ($p=0,02$) аминотрансфераз. При изучении ультразвуковой картины у пациентов с МС достоверно чаще обнаруживали признаки стеатоза печени ($p<0,005$) и поджелудочной железы ($p<0,005$). Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке также достоверно чаще регистрировался у пациентов 1-й группы ($p=0,03$).

Выводы. Клиническая картина ПХЭС у молодых пациентов с МС не имеет характерных отличий и представлена абдоминальной болью и синдромом диспепсии. Избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки на фоне ПХЭС наиболее характерно для пациентов с МС. Для пациентов с МС после холецистэктомии характерны изменения лабораторных показателей (гипертрансаминаземия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность) и данных УЗИ (признаки стеатоза печени и поджелудочной железы, пневмобилия).

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, метаболический синдром, синдром избыточного бактериального роста.

Course of gallstone disease in postcholecystectomy period in young patients with metabolic syndrome

Lebedeva O.V., Nikitina L.O., Buyeverov A.O.

Aim of investigation. To study the course of *postcholecystectomy syndrome* (PCS) in patients with *metabolic syndrome* (MS) with *gallstone disease* (GSD) revealed in the age of 18 to 44 years.

Material and methods. Overall 81 patients in the age of 18–44 years were included in the study who underwent cholecystectomy for GSD, which have been confirmed by visualization methods. Patients were divided into 2 groups: in the 1-st 51 patient with signs of *metabolic syndrome* (MS), in 2-nd – 30 patients without MS.

Data of the past history were analyzed, physical examination was carried out, laboratory parameters of blood serum reflecting inflammatory activity and functional liver state, level of carbohydrate and lipid metabolism were investigated. Instrumental methods included *ultrasound investigation* (US) of abdominal organs, *esophagogastroduodenoscopy* (EGDS), hydrogen breath test, isotope hepatobiliary scintigraphy.

Results. Significant differences between results of both groups were received in such laboratory scores, as glycemia level ($p=0,04$), insulin concentration ($p=0,003$), insulin resistance ($p=0,03$), activity of alanine ($p=0,002$) and aspartate ($p=0,02$) aminotransferases. At ultrasound investigation in patients with MS signs of steatosis of the liver ($p<0,005$) and the pancreas ($p<0,005$) were significantly more common. Bacterial overgrowth in the small intestine was also significantly more frequent in patients of the 1-st group ($p=0,03$).

Conclusions. The clinical presentation of PCS in young patients with MS had no characteristic differences and characterized by abdominal pain and dyspepsia. Bacterial overgrowth of the small intestine on a background of PCS is most typical for MS patients. For patients with MS after cholecystectomy changes of laboratory and US signes are characteristic: hypertransaminasemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, signs of steatosis of the liver and the pancreas, pneumobilia.

Key words: gallstone disease, postcholecystectomy syndrome, metabolic syndrome, bacterial overgrowth syndrome.

Ежегодно в мире выполняется около 2,5 млн холецистэктомий (ХЭ) по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ) [16]. Однако, несмотря на хорошо отработанную технику операции, дальнейшее течение ЖКБ остается плохо прогнозируемым. По данным Е. В. Быстровской, отдаленные результаты ХЭ выглядят следующим образом: отличные — 4%, хорошие — 60–90%, удовлетворительные — 12–26%, неудовлетворительные — 2–11% [3]. Из этого следует, что даже безупречно проведенное хирургическое лечение не гарантирует в будущем необходимости повторного оперативного вмешательства и/или медикаментозной коррекции.

Патологические состояния, манифестирующие после ХЭ, исследуются не одно десятилетие. Однако разнообразие клинической симптоматики, результатов лабораторных и инструментальных методов при *постхолецистэктомии*

синдроме (ПХЭС) не позволяют говорить о глубокой изученности проблемы. Определение понятия ПХЭС в большинстве источников литературы обозначается как комплекс патологических функциональных и/или органических изменений в органах *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), зарегистрированных после ХЭ. Причинами развития ПХЭС принято считать либо фоновые заболевания пациента, либо неадекватность хирургического пособия, либо последствия удаления желчного пузыря. К последним относятся до 80% случаев функциональных гепатобилиарных расстройств, при этом существенное значение придается дисфункции сфинктеров билиарной системы [3].

Выполненные ранее исследования у пациентов с ПХЭС проводились без учета метаболического статуса. Вместе с тем изменение образа жизни в экономически развитых и даже развивающихся

странах способствовало значительному росту числа населения с *метаболическим синдромом* (МС). В качестве основного патогенетического механизма МС признано развитие центральной инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Повышение уровня сывроточного инсулина может вести к гипотонии сфинктерного аппарата, дискоординации и подавлению пропульсивной моторики ЖКТ, а также нарушениям липидного обмена, жировому перерождению ткани печени и поджелудочной железы [2]. Можно предположить, что течение различных заболеваний ЖКТ на фоне метаболических нарушений будет отличаться от классических представлений.

Цель исследования — изучить особенности течения ПХЭС на фоне метаболического синдрома у молодых пациентов с желчнокаменной болезнью.

Материал и методы исследования

В исследование включены 81 человек (7 мужчин и 73 женщины), перенесшие ХЭ. У 51 из них обнаружены признаки МС (установившаяся на основании критериев IDF 2005 г). Возраст пациентов с верифицированной ЖКБ составил от 18 до 44 лет (согласно определению молодого возраста ВОЗ).

Для оценки естественного течения заболевания использовались результаты исследования, полученные с помощью специально разработанного опросника, а также данные клинических, лабораторных и инструментальных методов.

Критерии включения в исследование:

- наличие у пациента ЖКБ, согласно данным *ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), рентгенографии;*

- ХЭ в анамнезе;

- возраст пациента от 18 до 44 лет на момент манифестации заболевания;

- наличие у пациента медицинской документации, позволяющей оценить характер течения болезни.

Критерии невключения в исследование:

- лица старше 44 лет на момент диагностики ЖКБ;

- злоупотребление алкоголем,

согласно данным, полученным с помощью опросника AUDIT;

- хронические вирусные гепатиты;

- язвенная болезнь в стадии обострения;

- другая патология печени за исключением *неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП);*

- тяжелые сопутствующие заболевания других органов и систем.

Методы исследования:

- изучение анамнеза жизни и болезни;

- изучение алкогольного анамнеза + исследование с помощью опросника AUDIT;

- осмотр, направленный на выявление клинических признаков МС;

- лабораторные исследования крови, подтверждающие наличие МС: уровень глюкозы в венозной крови натощак, гликозилированного гемоглобина, инсулина натощак, определение НОМА-индекса, оценка липидного спектра;

- биохимический анализ сыворотки крови с оценкой показателей, отражающих выраженность воспалительного процесса и функциональное состояние печени: активность *аспарагиновой (АсАТ) и аланиновой (АлАТ) аминотрансфераз, гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ),* уровень общего и конъюгированного билирубина, белковых фракций, альбумина, протромбина;

- исследование крови на наличие маркеров персистенции вирусов гепатитов В и С;

- УЗИ брюшной полости;

- *эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)* с выполнением быстрого уреазного теста и биопсией (при необходимости);

- дыхательный водородный тест для подтверждения избыточного бактериального роста в тонкой кишке (с помощью аппарата «Gastro+Gastrolyser», Bedford, Великобритания);

- изотопная холесцинтиграфия с меченым ⁹⁹Tc;

- УЗИ печени и желчных протоков со стандартной пищевой нагрузкой и определением функции *сфинктера Одди (СО).*

Пациенты были разделены на 2 группы: в **1-ю (основная)** вошел 51 больной с МС, во **2-ю (группа сравнения)** — 30 человек без МС. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Результаты исследования

ПХЭС у пациентов данной выборки определялся по стойкому присутствию одной или двух групп симптомов, возникших непосредственно или в ближайшие 5 лет после ХЭ (при исключении дефектов хирургического вмешательства):

- боль в правом подреберье или эпигастральной области

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатели (средние значения)	1-я группа (n=51)	2-я группа (n=30)	P
Возраст, годы	48,9*	42,0	0,005
Масса тела, кг	92,7*	62,7	0,054
Рост, см	165,0	166,8	0,17
Индекс массы тела	34,6*	24,9	<0,05
Возраст манифестации	37,6*	33,5	0,02
Глюкоза, ммоль/л	6,1*	5,4	0,04
Инсулин, мкМЕ/мл	11,9*	7,0	0,0003
Индекс НОМА	3,4*	1,8	0,003
Холестерин, мкмоль/л	5,5	6,2	0,41

Примечание. *Различия достоверны по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения.

Таблица 2. Частота обнаружения клинических проявлений у больных с ПХЭС, абс. число (%)

Показатели	1-я группа	2-я группа
Боль билиарного типа	27(52,9)	14(46,6)
Билиарная колика	26(39,2)	13(43,3)
Отрыжка	23(45)	10(33,3)
Чувство вздутия живота	23(45)	15(50)
Горечь во рту	19(37,2)	9(30)
Изжога	14(17,7)	11(39,6)
Диарея	27(52,9)	15(50)
Запор	10(19,6)	4(13,3)

Примечание. Анализ жалоб пациентов с клиническими проявлениями ПХЭС не выявил значимых различий между показателями исследуемых групп.

с иррадиацией в левое и/или правое подреберье;

– диспепсические симптомы (диарея, чувство вздутия живота, отрыжка, горечь во рту).

У пациентов обеих групп отмечались два типа абдоминальной боли:

– ноющая боль в правом подреберье через 20–30 мин после еды, сопровождающаяся чувством тяжести и жжения в правом подреберье, ощущением горечи во рту — **боль билиарного типа**;

– спастическая боль в эпигастриальной области с иррадиацией в подреберья, имеющая связь с приемом пищи или психоэмоциональным напряжением — **билиарная колика**.

При статистической обработке данных достоверных различий в характере абдоминальной боли в исследуемых группах не выявлено. Структура и частота обнаружения других клинических проявлений болезни представлена в табл. 2.

В дополнение к показателям углеводного и жирового обмена, представленных табл. 1, необходимо отметить, что повышение уровня инсулина выше референтных значений (19–27 мкМЕ/мл) наблюдалось в 1-й группе у 7 (13,7%), во 2-й — не зарегистрировано. Наиболее высокие цифры выявлены у пациентов в возрасте от 44 до 52 лет, страдающих *сахарным диабетом 2-го типа (СД-2)* и получавших пероральную сахароснижающую

терапию — препараты с инсулинорелизинговыми свойствами. Развитие ПХЭС у этих пациентов наблюдалось в относительно ранние сроки после ХЭ (среднее значение — 2,3 года), в клинической картине преобладали симптомы дисфункции СО. Среди пациентов, страдающих СД-2 и не получавших инсулинорелизинговую терапию, средняя концентрация инсулина в плазме крови составила 9,4 мкМЕ/мл. Показатели гликемии в 1-й группе были в диапазоне 4,1–11,5 ммоль/л, во 2-й — 4,2–6,0 ммоль/л.

Нарушения углеводного обмена в 1-й группе были представлены следующими вариантами. СД-2 выявлен у 31 (60,8%) респондента, из них диабет был зарегистрирован до верификации ЖКБ у 7 (13,7%). Нарушение толерантности к глюкозе диагностировано у 2 (3,9%) больных, транзиторная гипергликемия — у 7 (13,7%) пациентов, гипергликемия натощак — у 5 (9,8%).

Во 2-й группе зарегистрированы 2 (6,7%) случая транзиторной гипергликемии у пациентов с клиническими проявлениями ПХЭС в виде билиарной колики. В этих случаях гипергликемия регрессировала на фоне терапии спазмолитиками и антибактериальными препаратами.

Анализ индекса НОМА выявил максимальное его значение у лиц с СД-2–5,5 (лица, получавшие

препараты с инсулинорелизинговыми свойствами не учитывались), минимальное значение в 1-й группе составило — 3,0; во 2-й группе зарегистрировано единичное значение НОМА-индекса 3,6 — у пациентки с повышенным уровнем инсулина до 15 мкМЕ/мл на фоне билиарной колики.

Частота обнаружения патологических изменений, включая превышение нормальных значений активности сывороточных ферментов, представлена в табл. 3. Активность трансаминаз регистрировалась в пределах 3-х норм (среднее значение для АлАТ — 84 Ед/мл и для АсАТ — 63 Ед/мл).

Обсуждение результатов исследования

При формировании выборки пациентов выявлено преобладание лиц старшего возраста в 1-й группе, что связано с более поздней манифестацией ЖКБ у пациентов с МС. Таким образом, статистически значимое различие по возрастному критерию обусловлено характером течения ЖКБ на фоне МС и, соответственно, не может быть преодолено в изучении данной патологии.

Особенности абдоминальной боли после холецистэктомии определяются взаимодействием различных факторов: качеством проведенного хирургического лечения, наличием инфекционных процессов в гастродуоденальной и панкреатобилиарной зонах, проявлением функциональных расстройств верхних отделов ЖКТ, состоянием центральной нервной системы, эндокринного статуса пациента [1, 11, 14]. По мере развития компенсаторных механизмов желчеотделения и проявлений последствий хронической билиарной недостаточности наблюдается трансформация боли и характера нарушений пищеварения [6].

Согласно данным литературы, максимально выраженная дисфункция сфинктеров билиарной системы

Таблица 3. Частота обнаружения патологических изменений у больных с ПХЭС, абс. число (%)

Показатели	1-я группа	2-я группа
Превышение нормальных показателей активности:		
– АлАТ, Ед/мл	18*(35,2)	1 (3,3)
– АсАТ, Ед/мл	12*(23,5)	1 (3,3)
– ЩФ	1 (1,9)	–
– ГТПП	1 (1,9)	–
Изменения, выявленные при эзофагогастродуоденоскопии:		
– дуоденогастральный рефлюкс	34 (66,6)	12 (40)
– гастрит (эндоскопические признаки)	39 (76,4)	17 (56,6)
– дуоденальный папиллит	6 (11,7)	3 (10)
– эрозии желудка	6 (11,7)	–
– гастроэзофагеальный рефлюкс	21 (41,2)	8 (26,6)
Изменения, выявленные при УЗИ органов брюшной полости:		
– стеатоз печени	44*(86,3)	8 (26,6)
– стеатоз поджелудочной железы	41*(80,4)	7 (23,3)
– УЗИ-признаки холангита	10(19,6)	5(16,6)
– пневмобилия	3(5,9)	–
Положительный водородный дыхательный тест с лактулозой (СИБР в тонкой кишке)	18*(35,3)	7 (23,3)
Недостаточность СО при изотопной холесцинтиграфии	13 (25,5)	10 (33,3)

Примечание. *Различия достоверны по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения.

наблюдается в первый год после ХЭ. Спазм СО проявляется выраженной болью в эпигастральной области, развитием транзитной билиарной и протоковой гипертензии, что воспринимается пациентами как неудовлетворительный эффект от оперативного лечения, и может служить основой для развития осложнений — рецидивирующего обтурационного панкреатита. В работах А.А. Ильченко и соавт. показано, что сразу после оперативного лечения, предположительно в течение двух месяцев, определяется выраженный постоянный спазм СО, что расценивается как реакция желчевыделительной системы на отсутствие желчного пузыря, а в сыворотке крови пациентов отмечается резкое снижение уровня холецистокинина. Постепенное нарастание уровня холецистокинина наблюдается в течение 1 года, что компенсирует желчеотделение, несмотря на гипертонус сфинктера.

У пациентов с МС нарушение моторики по гипотоническому типу проксимальных отделов ЖКТ

(желудка, двенадцатиперстной кишки, проксимальных отделов тонкой кишки) и билиарного тракта приводит к ослаблению естественных барьерных функций, несмотря на наличие «кислотного кармана» и сохраненного выделения желчи в процессе пищеварения [2]. Длительное нахождение неадекватно обеззараженного химуса в тонкой кишке дополнительно способствует развитию избыточной бактериальной обсемененности проксимальных отделов тонкой кишки и развитию дуоденобилиарных рефлюксов. Вероятно, именно эти механизмы лежат в основе абдоминальной боли в правом подреберье у пациентов 1-й группы и они же обеспечивают постоянный воспалительный процесс в проекции большого дуоденального соска, формируя либо воспалительное, либо рубцовое его стенозирование, или недостаточность СО с развитием хронического холангита и пневмобилии.

Однако у пациентов 2-й группы также наблюдается выраженная

дискинезия гастродуоденального сегмента, гипомоторная дискинезия и недостаточность привратника, дуоденогастральный рефлюкс, имеющие на начальных этапах преходящий характер [3, 6].

Вышеизложенные изменения приводят в большинстве случаев к развитию *синдрома избыточного бактериального роста (СИБР)* в тонкой кишке. Следует учитывать, что у пациентов 2-й группы отсутствует тормозящий эффект инсулина на пропульсивную моторику ЖКТ, что до определенной стадии способствует адекватному пищеварению [8, 9, 10].

Связь эпигастральной боли с явлениями нервно-психического перенапряжения отметили респонденты обеих групп, что сопоставимо с данными литературы. Таким образом, спазм СО в некоторых случаях можно рассматривать как проявление системной невротической реакции [1, 3, 14].

Анализ жалоб пациентов обеих групп не выявил существенных различий в клинической картине

заболевания, что, видимо, обусловлено определенными общими механизмами развития ПХЭС и его осложнений. Так, отрыжка, вздутие живота, диарея определяются развитием хронической билиарной недостаточности и СИБР в тонкой кишке. Изжога связана с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, выявленной у пациентов обеих групп. Чувство горечи во рту, вероятно, обусловлено дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом и дискинезией желчевыводящих путей [1, 6, 7, 11].

Повышение уровня инсулина, зарегистрированное в 1-й группе у пациентов с СД-2, может быть обусловлено у части из них медикаментозным инсулинрелизингом и высокой степенью инсулинорезистентности у других. Необходимо отметить, что повышение уровня инсулина у пациентов с указаниями на абдоминальную боль в анамнезе не сопровождалось повышением активности панкреатической амилазы сыворотки крови [2].

Таким образом, гиперинсулинемия, вероятно, имеет место при раздражении паренхимы поджелудочной железы, и требует дальнейшего изучения как возможный маркер текущего панкреатита [2].

Нарушения липидного обмена наиболее выраженными оказались во 2-й группе, что может быть обусловлено более высокой частотой семейной гиперхолестеринемии у пациентов без метаболических нарушений как причины развития ЖКБ [6, 7].

Выявление гипергликемии у лиц 1-й группы наблюдалось при верифицированном СД-2, что обусловлено относительной инсулиновой недостаточностью и выраженной центральной и периферической инсулинорезистентностью. Гипергликемия на фоне клинических проявлений ПХЭС может объясняться как следствием резистентности к инсулину, так и вторичным (панкреатогенным) диабетом, хотя доказательств существования последнего недостаточно. Кроме того, регистрацию транзиторной

гипергликемии можно объяснить присутствием дополнительной микрофлоры в панкреатодуоденобилиарной зоне, запускающей неспецифическую реакцию на инфекционный процесс [2, 9].

Нарушения углеводного обмена, выявленные в 1-й группе, соответствуют критериям отбора, однако манифестация диабета у них отмечается раньше, что, вероятно, обусловлено повреждающим воздействием приходящей протоковой гипертензии и дополнительной стимуляцией синтеза инсулина на фоне прогрессирующей инсулинорезистентности. Необходимость в инсулинрелизинговой терапии также вызвана более быстрой истощаемостью поджелудочной железы у пациентов после ХЭ [2].

Повышенная активность «печеночных» ферментов зарегистрирована преимущественно у пациентов 1-й группы. Этот факт, вероятно, обусловлен прогрессирующей жировой дистрофией гепатоцитов на фоне метаболических нарушений с последующей их гибелью вследствие воспаления. Рассматривается также воздействие дополнительной токсигенной стимуляции из дистальных и проксимальных отделов тонкой кишки [4]. Вероятно, именно текущий без каких-либо клинических проявлений стеатогепатит у пациентов с МС обеспечивает дальнейшее прогрессирование инсулинорезистентности.

Анализ данных эндоскопического исследования пациентов обеих групп не выявил достоверных статистических различий, что, по всей видимости, обусловлено схожими патогенетическими механизмами дуоденогастрального рефлюкса и дуоденита на фоне ПХЭС. Среди причин рефлюкса можно выделить снижение тонуса пилорического сфинктера и повышенное давление в двенадцатиперстной кишке. Механизмы нарушения координации гастродуоденального перехода определяются сложным взаимодействием механизмов центральной и перифери-

ческой нервной системы и кишечных нейропептидов [6]. Одним из основных механизмов регулирования тонуса пилорического сфинктера после ХЭ может быть снижение концентрации холецистокинина. Так, после удаления желчного пузыря, эпителий которого принимает участие в синтезе холецистокинина, наблюдается резкое снижение его концентрации, что объясняет снижение тонуса пилорического сфинктера и спастическое состояние СО. Концентрация холецистокинина в последующем, вероятно, определяется индивидуальными особенностями организма и степенью поражения других гормонпродуцирующих сегментов ЖКТ (I-клетки двенадцатиперстной кишки, проксимальные отделы тонкой кишки, поджелудочная железа). Высокий уровень инсулина у пациентов с МС приводит к искажению эффектов холецистокинина и дополнительному снижению тонуса как пилорического сфинктера, так, вероятно, и сфинктерного аппарата билиарного тракта [3, 6, 7, 9].

Эндоскопические признаки дуоденита определяются как пептическим компонентом, так и наличием условно-патогенной микрофлоры в просвете кишки. Эти же патогенетические факторы инициируют нарушение моторики и повышение внутриполостного давления в двенадцатиперстной кишке. Одинаковая частота выявления папиллита в обеих группах может быть обусловлена инфекционным фактором, а также отхождением микролитов желчи и панкреатического сока [3, 6]. Однако имеются данные и об отсутствии влияния миграции микролитов билиарного тракта на тонус СО и состояние большого дуоденального соска в целом [17].

Статистически значимое преобладание частоты выявления СИБР в тонкой кишке у пациентов с МС определяется гипомоторной дисфункцией тощей кишки [2], которая служит оптимальным резервуаром для размножения

бактерий. Возможно, что стимуляция рецепторов *глюкозозависимого инсулиноподобного пептида* (ГИП) *κ*-клеток тонкой кишки продуктами жизнедеятельности микрофлоры, простыми углеводами и жирными кислотами, длительно пребывающего в просвете химуса, приводит к постоянному избыточному синтезу ГИП. Известно, что ГИП обладает инсулинрелизинговым эффектом за счет воздействия на инсулинпродуцирующие клетки поджелудочной железы, а также способствует накоплению энергии в организме за счет активации транспортера глюкозы GLUT-4 и липопротеинлипазы жировых клеток. При избыточной его концентрации отмечается развитие ГИП-резистентности на периферии, что определяет его патогенетическую роль в формировании МС и СД-2 [2].

Анализ ультразвуковой картины продемонстрировал статистически достоверные различия между группами в отношении частоты выявления жировой инфильтрации печени и поджелудочной железы. Жировая инфильтрация печени в настоящее время рассматривается как компонент метаболического синдрома и как вариант неспецифической реакции печени на различные, включая инфекционные, процессы. Патогенез ультразвуковых изменений поджелудочной железы требует дальнейшего изучения, однако имеются основания рассматривать этот феномен в качестве компонента МС либо как проявление хронического панкреатита [2].

Зарегистрированные случаи билиарной гипертензии в виде расширения общего желчного протока более 0,8 см выявлены у пациентов обеих групп без статистической достоверности различий. При исследовании функции сфинктера Одди у этих пациентов органической патологии не выявлено. В данном случае, вероятно, имеет место компенсаторное расширение общего желчного протока за счет эластических свойств тканей

и смещения мышечных волокон его сфинктера, формирующееся в течение первого года после ХЭ на фоне выраженного спазма СО. По данным литературы, в большинстве случаев выявляются признаки недостаточности последнего, что объясняется неадекватной реакцией сфинктера Вестфalia и протоковых сфинктеров на регулирующие воздействия интестинальных пептидов, адренергических и холинергических стимулов на фоне хронического воспалительного процесса, а также холеретической реакции печени на ХЭ [3].

Затруднительно рассматривать данное состояние сфинктера как адекватную компенсацию в виду постоянной доступности билиарного тракта и протоковой системы поджелудочной железы для инфекционных агентов при повышении внутрипросветного давления в двенадцатиперстной кишке, что особенно характерно для пациентов с МС. Постоянное истечение желчи также полностью исключает возможность болюсного ее отхождения в постпрандиальном периоде в рамках миграционного моторного комплекса натошак [18]. Холагенная диарея усугубляет отрицательное влияние на состояние слизистой кишечника и состав микробиоты [12, 13, 14]. Исследование функции СО не выявило статистически значимых различий между группами, что объясняется поликомпонентным характером его регуляции и применением различных методов верификации дисфункции, а также различным «стажем» пациентов после ХЭ [3, 6, 9].

Полученные данные сопоставления клинических проявлений подтвержденной недостаточности СО говорят о клиническом проявлении дуоденобилиарных или дуоденопанкреатических рефлюксов. Вышеупомянутые рефлюксы, регистрируемые при рентгенологическом контрастировании двенадцатиперстной кишки или под ультразвуковым контролем при

недостаточности СО, широко описаны в литературе [9]. Учитывая более высокую частоту билиарной боли у пациентов 1-й группы можно предполагать у них более интенсивный заброс дуоденального содержимого за счет более выраженной инсулинопосредованной гипотонии СО, что может приводить к развитию не только холангита, но и пневмобилии.

Таким образом, локализация болевого синдрома и его распространенность соответствует направленности и выраженности рефлюкса.

Выявленный в единичных случаях симптом пневмобилии зарегистрирован только среди пациентов 1-й группы. Его обнаружение следует рассматривать в качестве маркера массивных дуоденобилиарных рефлюксов, тотальной недостаточности СО и СИБР в тонкой кишке. Более того, вероятно, наличие газа в билиарных путях может рассматриваться как признак присутствия в желчи газообразующей микрофлоры (клебсилла, синегнойная палочка) [10]. Низкая частота воспроизведения его в выборке объясняется невысокой частотой самого феномена в популяции.

Выводы

1. Клиническая картина ПХЭС не имеет характерных отличий для пациентов с метаболическими нарушениями и представлена абдоминальной болью и синдромом диспепсии.

2. Избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки на фоне ПХЭС наиболее характерно для больных с МС.

3. Для пациентов с МС после ХЭ характерны изменения лабораторных и ультразвуковых показателей: гипертрансаминаземия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, признаки стеатоза печени и поджелудочной железы, пневмобилия.

Список литературы

1. Агафонова Н.А. Билиарная боль: причины и механизмы развития, возможности медикаментозной коррекции // *Consilium Medicum*. 2010. – Т. 12, №8 – С. 3–9.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет второго типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1032 с.
3. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2010.
4. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит // *Врач*. – 2006. – № 7. – С. 33–37.
5. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулушко А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь: руководство. М., 2009. – С. 5–175.
6. Заривчацкий М.Ф., Санников О.Р. Сравнительная характеристика дуоденогастрального рефлюкса при эзофагогастро-дуоденоскопии и кратковременной интрагастральной рН-метрии и методика, повышающая достоверность его регистрации // *Актуальные вопросы современной медицины* (Епифановские чтения). Материалы к 100-летию Н.С. Епифанова. – Киров, 2003. – С. 68 – 70.
7. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. – С. 205–217, 461–505.
8. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. – М., МИА, 2000. – 585с.
9. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. – 880с.
9. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – С.7–118.
10. Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011.
11. Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии // *Клин. фармакол. тер.* – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 24–27.
12. Baillie J. Sphincter of Oddi dysfunction // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2010 – Vol. 12, N 2. – P. 130.
13. Barkun A.N., Love J., Gould M. et al. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment // *Can. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 27 – N 11. – P. 690.
14. Jaunoo S.S., Mohandas S., Almond L.M. Postcholecystectomy syndrome (PCS) // *Int. J. Surg.* – 2010. – Vol. 8, N 1. – P. 7–15.
15. Kurucsai G., Jo I., Fejes R. et al. Somatosensory hypersensitivity in the referred pain area in patients with chronic biliary pain and a sphincter of Oddi dysfunction: new aspects of an almost forgotten pathogenetic mechanism // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 2717–2725.
16. McCollum P.T., Basso L., Darling M.R. et al. A descriptive study of pregnant women with gallstones. Relation to dietary and social habits, education, physical activity, height and weight // *Eur. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 8. – P. 629–633.
17. Quallich L.G., Stern M.A., Rich M. et al. Bile duct crystals do not contribute to sphincter of Oddi dysfunction // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 2, N 55. – P. 163–166.
18. Utsunomiya N., Tanaka M., Ogawa Y. et al. Pain associated with phase III of the duodenal migrating motor complex in patients with postcholecystectomy biliary dyskinesia // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – Vol. 5, N 51. – P. 8.

Возможности применения экстракта листьев артишока при функциональной диспепсии

Е. М. Чернова, Е. К. Баранская, З. А. Лемешко, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ПМГМУ им. И. М. Сеченова

Чернова Екатерина Михайловна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: ekchern@mail.ru

Цель исследования. Изучить динамику выраженности симптомов диспепсии на фоне однократного приема препарата «Хофитол» у здоровых добровольцев без органических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после пробного приема большого количества пищи.

Материал и методы. В исследование были включены 58 здоровых добровольцев без органических заболеваний ЖКТ. Эффективность хофитола оценивали клинически по динамике симптомов диспепсии через 30 мин после приема пищи (препарат принимали сразу после еды). В группу исследования вошли 30 человек, которые принимали хофитол — 5 мл раствора для перорального применения, содержащего 1 г сухого экстракта сока свежих листьев артишока полевого. Группу сравнения составили 28 человек, не принимавшие никаких препаратов после еды.

Результаты. Достоверных различий в выраженности симптомов диспепсии сразу после еды между группами не установлено ($p > 0,05$). Не отмечено также достоверных различий в выраженности симптомов диспепсии в группе сравнения сразу после еды и через 30 мин ($p > 0,05$). Между тем в группе исследования выявлена положительная динамика: выраженность симптомов диспепсии достоверно уменьшилась через 30 мин после приема пищи ($p < 0,05$). Разница в выраженности симптомов через 30 мин после еды между группами также была достоверна ($p < 0,05$). Результаты исследования свидетельствуют о значительном снижении выраженности симптомов диспепсии (тошнота, тяжесть в эпигастральной области, вздутие) после однократного приема 5 мл раствора хофитола для перорального применения, содержащего 1 г сухого экстракта сока свежих листьев артишока полевого. Побочные эффекты не отмечены ни у одного участника исследования.

Выводы. Однократный прием препарата хофитол эффективен в купировании симптомов диспепсии (тошнота после еды, неприятное чувство переполнения и тяжести в эпигастральной области после еды, невозможность завершить прием обычного количества пищи — раннее насыщение, вздутие в верхней части живота) у пациентов без органических заболеваний ЖКТ.

Ключевые слова: экстракт листьев артишока, хофитол, диспепсия.

Options of thistle leaves extract application at functional dyspepsia

Ye. M. Chernova, Ye. K. Baranskaya, Z. A. Lemeshko, M. V. Mayevskaya, V. T. Ivashkin

Aim of investigation. To study dynamics of dyspeptic symptoms intensity after intake of single dose of «Chophytol» at healthy volunteers without organic diseases of *gastro-intestinal tract* (GIT) after a bulky meal.

Material and methods. Overall 58 healthy volunteers without organic gastro-intestinal diseases have been included in original study. Chophytol efficacy was estimated clinically according to development of dyspeptic complaints within 30 min after a meal (drug was taken right after meal). The main group included 30 patients who received 5 ml of chophytol oral solution (equals to 1 g of dry *Cynara scolymus* fresh leaves extract). Group of comparison included 28 patients, who received no drugs postprandially.

Results. No differences in postprandial dyspepsia severity between groups were found ($p>0,05$). Differences in dyspepsia intensity in the group of comparison immediately after meal and in 30 min ($p>0,05$) were not significant as well. However in the main group dyspeptic complaints severity has decreased significantly ($p<0,05$) in 30 min. The difference in symptom intensity within 30 min after meal between two groups was significant ($p<0,05$). Study results indicate significant decrease of severity of dyspepsia (nausea, heaviness in epigastric area, bloating) after single dose of chophytol (5 ml of solution for oral intake, containing 1 g of dry *Cynara scolymus* fresh leaves extract). No side effects were registered in any of patients involved in the study.

Conclusions. Single dose of chophytol is effective in relief of dyspeptic symptoms (postprandial nausea, unpleasant sensation of epigastric distention and heaviness after meal, inability to complete intake of usual amount of food (early satiety), bloating in the upper part of abdomen) in patients without organic diseases.

Key words: thistle leaves extract, chophytol, dyspepsia.

Функциональная диспепсия

Симптомы диспепсии широко распространены в популяции, пожалуй, их даже можно отнести к числу наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических жалоб. Распространенность диспепсии составляет в среднем около 25% [1–4]. Среди причин ее возникновения можно выделить **органические** и **функциональные**, причем последние преобладают [5].

В соответствии с Римскими критериями III (2006 г.) под **функциональной диспепсией** (ФД) понимают комплекс расстройств, включающих боли и чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастральной области после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности не менее 6 мес) и не могут быть объяснены наличием органических заболеваний [5].

Выделяют два клинических варианта ФД: с **преобладанием боли в эпигастрии** и **постпрандиальный дистресс-синдром** [5].

ФД с преобладанием боли в эпигастральной области диагностируют, если у больного по меньшей мере 1 раз в неделю отмечаются умеренные или выраженные боли либо чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли непостоянные, связаны с приемом пищи или возникают натощак, не

отмечаются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди [5, 6].

Постпрандиальный дистресс-синдром определяют, если у больного по меньшей мере несколько раз в неделю после приема обычного объема пищи возникают чувство переполнения в эпигастральной области или раннее насыщение (чувство переполнения желудка вскоре после начала приема пищи независимо от объема ее съеденного количества, в результате чего приём пищи не может быть завершен) [5, 6].

Что касается **общепринятых подходов к лечению**, применяют антисекреторные препараты, прокинетики, антидепрессанты, в том числе селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, эрадикацию инфекции *Helicobacter pylori* (в рекомендациях «Маастрихт-3» 2005 г. предусмотрено проведение эрадикации у пациентов с ФД прежде всего в странах с высокой инфицированностью населения, которая, даже в случае сохранения симптомов диспепсии, способствует снижению у больных риска возникновения язвенной болезни и рака желудка [7]) [5].

Экстракт листьев артишока

Первые упоминания об артишоке как лекарственном сред-

стве относятся к IV в. до н.э. [8]. Несмотря на огромный опыт человечества в применении артишока в качестве лекарственного средства, механизмы его воздействия до недавнего времени еще не были досконально изучены [9]. Благодаря комплексу биологически активных веществ, которые содержатся в **экстракте листьев артишока** (ЭЛА), он дает различные благоприятные терапевтические эффекты [9, 10].

Холеретический и холекинетический эффекты. Цинарин в сочетании с фенолоксидами приводит к увеличению эвакуации желчи, уменьшению внутрипеченочного холестаза. Полифенольные производные цинарина, хлорогеновой и кофейной кислот стимулируют секрецию желчи (увеличение объема выделяемой желчи на 30%), нормализуют её реологию (увеличение секреции желчных кислот на 15%), что приводит к уменьшению литогенности желчи [11]. Каффеолихиновые кислоты обеспечивают холеретический эффект ЭЛА, увеличивая использование холестерина в образовании желчных кислот, что наряду со снижением его внутрипеченочного синтеза способствует нормализации липидного обмена [12]. Препарат приводит к нормализации индекса литогенности желчи благодаря как снижению синтеза холестерина гепатоцитами, так и нормализации внутриклеточного обмена фосфолипидов, не вызывая при этом

чрезмерного сокращения желчного пузыря [13, 14]. Желчегонное действие экстракта артишока увеличивает поступление желчи в кишечник, позволяя реализовывать гомеостатические функции микрофлоры. Желчь предупреждает избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, за счет чего уменьшаются эндотоксемия и деконъюгация желчных кислот. Вследствие уменьшения реабсорбции желчных кислот в дополнение к их усиленному выделению синтетическая активность печени переключается с синтеза холестерина липопротеидов на синтез желчных кислот *de novo*. Для синтеза желчных кислот также мобилизуются липиды из жировых депо, включая печень [15].

Гепатопротекторный эффект. Цинарин в сочетании с фенолоскислотами оказывает гепатопротекторное действие за счет выраженных антиоксидантных и гипохолестеринемических эффектов [16]. Метаболиты инулина снижают активность липогенных ферментов, что приводит к уменьшению секреции липопротеинов очень низкой плотности из печени, снижению уровня триглицеридов в крови и печени [17].

Диуретический и гипоазотемический эффекты. Секвитерпелактон улучшает фильтрационную способность почек (за счет дилатации сосудов почек и мембраностабилизирующего действия), дает мягкий диуретический эффект. Также усиливает выведение конечных продуктов азотистого обмена и продуктов печеночной детоксикации, обладает гипоазотемическим действием. Инулин способен уменьшать уремию, вероятно, вследствие ингибирования ксантиноксидазы; апигенин также может блокировать образование мочевой кислоты [18].

Липидоснижающий эффект. Цинарин способствует снижению уровня холестерина за счет холеретического усиления элиминации и снижения печеночного синтеза. Комплексное воздействие лютео-

лина, цинарозида и хлорогеновой кислоты приводит к ингибированию биосинтеза холестерина, вероятно, вследствие специфического блокирования активации гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы инсулином [13]. Экстракт артишока нормализует обмен фосфолипидов, нормализует показатели липидограммы, снижая уровень атерогенных фракций; увеличивает холерез, не вызывая при этом чрезмерного сокращения желчного пузыря [14].

Антиоксидантный эффект [19, 20]. ЭЛА защищает клеточные мембраны от разрушения. Инулин и витамины-антиоксиданты (β -каротин и витамин С) блокируют процессы перекисного окисления липидов в мембранах, восстанавливая их нарушенную структуру и защитные функции [11]. Антиоксидантное действие препарата приводит к ингибированию окисления липопротеинов низкой плотности за счет повышения активности глутатионпероксидазы [21]. ЭЛА обладает способностью повышать секрецию вазодилатора NO [22]. Флавоноиды лютеолин и цинарозид увеличивают активность промотера гена эндотелиальной синтазы NO [23].

Пребиотический эффект. Инулин стимулирует рост бифидобактерий в кишечнике [24], может приостанавливать рост патогенных бактерий [25, 26]. ЭЛА обладает антимикробными свойствами по отношению к различным видам патогенных бактерий, дрожжевых палочек и грибковой флоры [27, 28]

Эффективность экстракта листьев артишока в купировании симптомов диспепсии

Исследований по оценке эффективности ЭЛА в лечении ФД немного, однако в тех, которые нам известны, получены обнадеживающие результаты.

Рассмотрим исследование, проведенное G. Holtmann и соавт. [4],

в котором была показана высокая эффективность ЭЛА по сравнению с плацебо в лечении диспепсии. Цель этого проспективного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования — оценка эффективности ЭЛА в лечении пациентов с ФД.

В исследовании приняли участие 244 пациента, у которых наблюдались симптомы диспепсии (рецидивирующие боли в эпигастриальной области, ощущение тяжести после еды, раннее насыщение) в течение не менее 2 мес в отсутствие органической патологии. Пациенты из основной группы принимали по 640 мг ЭЛА 3 раза в день, пациенты из контрольной группы — плацебо в течение 6 нед. Общее улучшение симптоматики по прошествии 6 нед было более выраженным в группе ЭЛА ($8,3 \pm 4,6$ и $6,7 \pm 4,8$ балла соответственно; $p=0,0069$). Таким образом, в исследовании была показана эффективность ЭЛА в устранении таких симптомов диспепсии, как ощущение тяжести в эпигастриальной области, вздутие живота, раннее насыщение. Причиной этого эффекта, вероятно, послужили уже доказанные ранее холеретический и холекинетический эффекты препарата. Увеличение секреции желчных кислот приводит к ускорению транзита пищи по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) и как следствие к уменьшению выраженности симптомов диспепсии [4].

В исследовании, выполненном G. I. Marakis и соавт. [30], также изучали способность ЭЛА уменьшать выраженность симптомов диспепсии. Это было открытое проспективное рандомизированное исследование, проведенное на основе анализов ответов пациентов по почте. В нем приняли участие 516 пациентов с симптомами ФД: боль в верхней половине живота, тяжесть в эпигастриальной области после еды, тошнота. Больные, включенные в основную группу (группа большей дозы), получали ЭЛА в форме раствора

Динамика выраженности симптомов диспепсии у здоровых добровольцев

Симптомы, возникающие после еды	Группа исследования, $M \pm m$		Группа сравнения, $M \pm m$	
	сразу после еды	через 30 мин после еды	сразу после еды	через 30 мин после еды
Тошнота, баллы	1,94±0,25	1,13±0,34*/**	1,87±0,35	2,07±0,26
Неприятное чувство переполнения и тяжести в эпигастральной области, баллы	2,93±0,26	1,04±0,19*/**	2,88±0,33	3,04±0,20
Вздутие в верхней части живота, баллы	1,85±0,37	0,95±0,22*/**	1,89±0,32	1,83±0,38

* Различия в выраженности симптомов в одной группе сразу после еды и через 30 мин статистически достоверны ($p < 0,05$).

** Различия в выраженности симптомов между группами через 30 мин после еды статистически достоверны ($p < 0,05$).

для приёма внутрь в дозе 640 мг 3 раза в день в течение 2 мес, пациенты, составившие контрольную группу (группа меньшей дозы), — в дозе 320 мг 3 раза в день в течение 2 мес. После 2 мес лечения ЭЛА в обеих группах выраженность всех симптомов диспепсии у больных значительно уменьшилась — в среднем на 40% ($p < 0,01$). Показатели качества жизни больных, определенные с помощью Nerepan Dyspepsia Index, достоверно улучшились в обеих группах ($p < 0,001$). Интересно, что лечение ЭЛА привело к снижению уровня тревоги в обеих группах ($p < 0,01$), более выраженному при применении препарата в большей дозе (по 640 мг 3 раза в день) [30].

Согласно результатам исследования, проведенного V. Fintelmann и H.G. Menssen [31], в которое были включены 553 пациента с диспепсией, степень снижения выраженности тошноты составила более 80% после 6-месячного лечения ЭЛА. В исследовании, выполненном V. Fintelmann и O. Petrowicz [32], в котором приняли участие 203 пациента с диспепсией, после 6-месячного лечения ЭЛА выраженность симптомов диспепсии снизилась суммарно на 73%. В обоих исследованиях пациенты принимали по 1–2 капсулы (320 мг) ЭЛА 3 раза в день.

Известна тесная взаимосвязь функционального состояния желудка и билиарной системы. Наполнение желудка, характер продукции соляной кислоты, уровень гастрина оказывают влияние на секрецию желчи, в свою очередь

холецистокинин тормозит продукцию соляной кислоты. В связи с этим при патологии желудка нередко системно возникает дисфункция билиарной системы [6].

ФД, особенно при варианте постпрандиального дистресс-синдрома, можно рассматривать как одну из причин дискинезии желчевыводящих путей. У значительной части обследованных больных с дискинезией желчевыводящих путей были выявлены симптомы диспепсии, а при эзофагогастродуоденоскопии органическая патология желудка не установлена [6].

Таким образом, в клинических исследованиях было показано, что ЭЛА нормализует моторику ЖКТ, уменьшает вздутие живота, ощущение тяжести в эпигастральной области, тошноту.

С учетом данных литературы было проведено исследование с целью оценки эффективности препарата «Хофитол» (экстракт листьев артишока) в купировании симптомов диспепсии при однократном приёме.

Хофитол — препарат экстракта свежих листьев артишока полевого (*Cynara Scolymus*). Препарат применяют в комплексной терапии дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, хронических некалькулезных холециститов, хронических гепатитов, цирроза печени, хронического нефрита, хронической почечной недостаточности. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, желчнокаменная болезнь, непроходимость желчных путей, острые

заболевания печени, почек, желче- и мочевыводящих путей. Таблетки: возраст до 6 лет [29].

Собственный опыт применения препарата «Хофитол» для купирования симптомов диспепсии

Цель исследования — изучение динамики выраженности симптомов диспепсии на фоне однократного приема хофитола у здоровых добровольцев без органических заболеваний ЖКТ после пробного приема большого количества пищи.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 58 здоровых добровольцев без органических заболеваний ЖКТ, средний возраст которых составил $30,12 \pm 13,78$ года. Женщин было 39 (67,2%), мужчин — 19 (32,8%), соотношение мужчин и женщин 1:2,05.

Критериями исключения были: повышенная чувствительность к компонентам хофитола, желчнокаменная болезнь, непроходимость желчных путей, острые заболевания печени, почек, желче- и мочевыводящих путей, органические заболевания ЖКТ.

Эффективность хофитола оценивали клинически по динамике симптомов диспепсии через 30 мин после приёма пищи (препарат принимали сразу после еды).

Участники заполняли анкету, в которой предлагалось оценить

выраженность четырёх симптомов диспепсии (тошнота после еды, неприятное чувство переполнения и тяжести в эпигастральной области после еды, невозможность завершить приём пищи в обычном объеме — раннее насыщение, вздутие в верхней части живота после еды) в баллах от 0 до 5, где 0 — отсутствие симптома, 1 — выражен очень слабо, 2 — слабо, 3 — умеренно, 4 — сильно, 5 — очень сильно.

До приёма пищи участники заполняли первую графу анкеты, в которой было необходимо оценить обычную (в течение последней недели) выраженность симптомов диспепсии после еды. Затем участ-

никам был предложен обильный приём пищи, по окончании которого они заполняли вторую графу анкеты, в которой было необходимо дать оценку выраженности симптомов диспепсии в данный момент времени, т.е. сразу после еды. В группу исследования были включены 30 человек, которые принимали хофитол — 5 мл раствора для перорального применения, содержащего 1 г сухого экстракта сока свежих листьев артишока полевого. Группу сравнения составили 28 человек, которые после завершения приема пищи не принимали никаких препаратов. По истечении 30 мин после еды все участники вновь заполняли анкету.

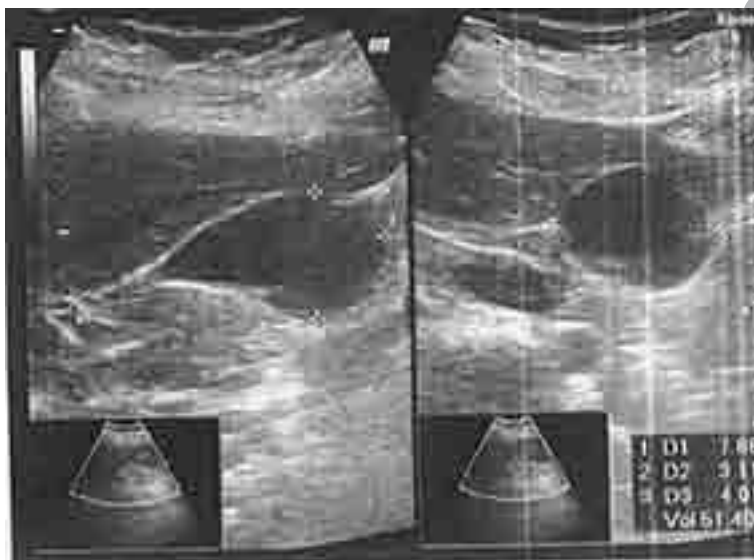


Рис. 1. Желчный пузырь натошак (исследование выполнено проф. З. А. Лемешко).

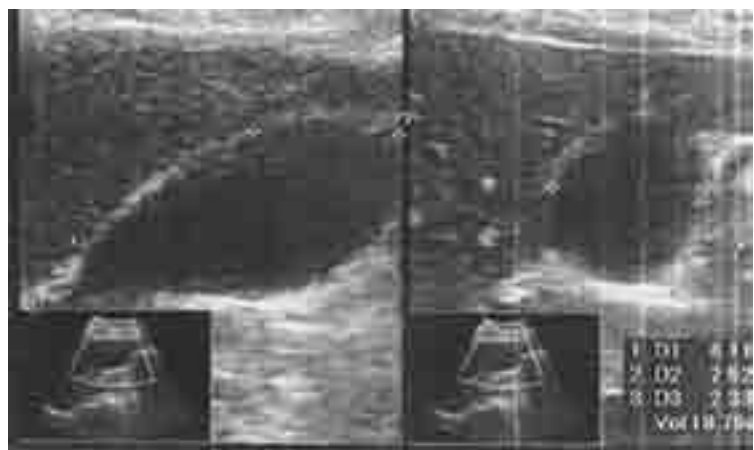


Рис. 2. Желчный пузырь через 30 мин после еды и приёма хофитола

Результаты исследования и их обсуждение

Все 58 (100%) участников в течение последней недели отмечали симптомы диспепсии, в том числе: 30 (51,7%) человек испытывали тошноту после еды, 55 (94,8%) — неприятное чувство переполнения и тяжести в эпигастральной области после еды, 43 (74,1%) отмечали невозможность завершить приём обычного количества пищи (раннее насыщение), 37 (63,8%) — вздутие в верхней части живота после еды.

В группе исследования тошноту сразу после приёма пищи испытывали 16 (53,3%) человек, неприятное чувство переполнения и тяжести в эпигастральной области после еды — 28 (93,3%), вздутие в верхней части живота — 20 (66,7%), в группе сравнения — 15 (53,6%), 26 (92,9%) и 18 (64,3%) человек соответственно. Динамика выраженности симптомов диспепсии в группах представлена в таблице.

Как видно из данных, представленных в таблице, достоверных различий в выраженности симптомов диспепсии сразу после еды между группами не было ($p > 0,05$). Не отмечено достоверных различий в выраженности симптомов диспепсии в группе сравнения сразу после еды и через 30 мин после еды ($p > 0,05$). Между тем в группе исследования выявлена положительная динамика: выраженность симптомов диспепсии достоверно уменьшалась через 30 мин после приёма пищи ($p < 0,05$). Различия в выраженности симптомов через 30 мин после еды между группами также были достоверны ($p < 0,05$).

Результаты исследования свидетельствуют о значительном снижении выраженности симптомов диспепсии (тошнота, тяжесть в эпигастральной области, вздутие) после однократного приёма 5 мл раствора хофитола для перорального применения, содержащего 1 г сухого экстракта сока свежих листьев артишока

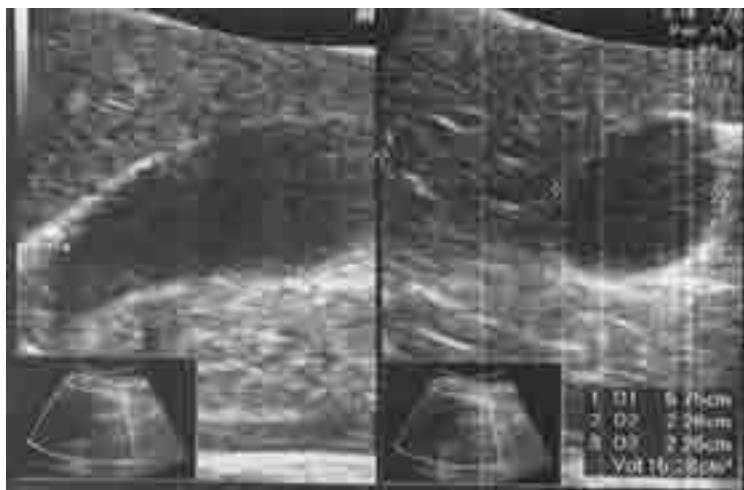


Рис. 3. Желчный пузырь через 40 мин после еды и приёма хофитола

полевого. Побочные эффекты не отмечены ни у одного участника исследования.

Клинический пример

Участница М., 25 лет. Жалоб нет. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, выполненное натощак (исследование проведено проф. З.А. Лемешко): желчный пузырь 56×25,7 мм, дно расположено за краем печени; стенки экзогенные толщиной до 3,2 мм; полость неомогенная; объем натощак 19,24 см³, через 30 мин после еды 15,75 см³, через 40 мин после еды 15,17 см³. Заключение: ультразвуковые признаки гипомоторной дискинезии желчного пузыря.

Повторное УЗИ органов брюшной полости, выполненное натощак: желчный пузырь 78,8×13,1×40,1 мм, содержит аморфный осадок (¼ объема);

объем натощак 51,4 см³ (рис. 1), через 30 мин после еды и приёма хофитола 18,79 см³ (рис. 2), через 40 мин после еды и приёма хофитола 15,28 см³ (рис. 3).

Приведенный клинический пример свидетельствует, во-первых, о том, что нарушение оттока желчи на ранних стадиях может протекать бессимптомно (у пациентки никаких жалоб на момент включения в исследование не было). Во-вторых, что в подобных ситуациях хофитол может предупредить формирование сладжа и ЖКБ. Так отмечено, что после приема хофитола зарегистрировано выраженное сокращение желчного пузыря у пациентки с дискинезией желчного пузыря по гипомоторному типу.

Заключение

Симптомы диспепсии широко распространены в популяции,

пожалуй, их даже можно отнести к числу наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических жалоб.

Экстракт листьев артишока (препарат «Хофитол») дает множество благоприятных терапевтических эффектов: холеретический, холекинетический, гепатопротекторный, диуретический, гипоазотемический, липидснижающий, антиоксидантный, пребиотический. В зарубежных рандомизированных исследованиях была показана высокая эффективность экстракта листьев артишока в купировании симптомов диспепсии (тяжесть в эпигастральной области, раннее насыщение, вздутие живота, тошнота). Причиной этого, вероятно, являются холеретический и холекинетический эффекты. Увеличение секреции желчных кислот приводит к ускорению транзита пищи по желудочно-кишечному тракту, в результате чего уменьшается выраженность симптомов диспепсии.

В проведенном нами исследовании было показано, что однократный приём хофитола эффективен в купировании симптомов диспепсии (тошнота после еды, неприятное чувство переполнения и тяжести в эпигастральной области после еды, невозможность завершить приём обычного количества пищи — раннее насыщение, вздутие в верхней части живота) у пациентов без органических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. McQuaid K.R. Dyspepsia // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Ed. M. Feldman et al. 7th ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo; 2002. P. 102-118.
2. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130:1466-79.
3. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders // Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders / Ed. D.A. Drossman. 2th ed. Allen Press; 2000. P. 299-350.
4. Holtmann G., Adam B., Haag S., Collet W., Grünwald E., Windeck T. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther 2003 Dec; 18(11-12):1099-105.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2012. — Т. 22, № 3. — С. 80–92.
6. Махов В. М. Ферментные препараты поджелудочной железы в комплексной терапии дисфункциональной патологии органов пищеварения // Русск. мед. журн. Болезни органов пищеварения. — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 65–67.
7. O'Morain C. Indications for Helicobacter pylori infection eradication // Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection. — 13. United European Gastroenterology Week. Copenhagen, 2005 (oral presentation).

8. Широкова Е.Н., Ешану В.С., Ивашкин В.Т. Хофитол в терапии неалкогольного стеатогепатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 74–77.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю. Хофитол – стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты // Трудный пациент. – 2009.
10. Juzyszyn Z., Czerny B., Pawlik A., Drozdziak M. Effect of artichoke extract (*Cynara scolymus* L.) on palmitic-1-14C acid oxidation in rats. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(5):589-94.
11. Сергеев В. Метаболический синдром: причины, лечение и профилактика // Врач. – 2009. – № 2. – С. 36–41.
12. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Карпов С.В., Широких А.В. Острый алкогольный гепатит: прогноз и подходы к терапии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 43–50.
13. Маев И.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 68–72.
14. Махов В.М. Алкогольная болезнь печени и поджелудочной железы // Практикующий врач. Гастроэнтерология, гепатология. – 2004. – № 1. – С. 22–26.
15. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2008. – № 2.
16. Mehmetcik G., Ozdemirler G., Kocak-Toker N., Cevikbas U., Uysal M. Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60(6):475-80 Epub 2008 Ju.
17. Kaur N., Gupta A.K. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J Biosci* 2002; 27(7):703-14.
18. Delzenne N., Aertssens J., Verplaatse H., Roccaro M. et al. Effect of fermentable fructo-oligosaccharides on mineral, nitrogen and energy digestive balance in the rat. *Life Sci* 1995; 57(17):1579-87.
19. Skarpanka-Stejnborn A., Pilaczynska-Szczesniak L., Basta P., Deskur-Smielcka E., Horoszkiewicz-Hassan M. The influence of supplementation with artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on selected redox parameters in rowers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2008; 18(3):313-27.
20. Juzyszyn Z., Czerny B., Pawlik A., Drozdziak M. The effect of artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on ROS generation in HUVEC cells. *Phytother Res* 2008; 22(9): 1159-61.
21. Jimenez-Escrig A., Dragsted L.O., Daneshvar B., Pulido R. et al. In vitro antioxidant activities of edible artichoke (*Cynara scolymus* L.) and effect on biomarkers of antioxidants in rats. *J Agric Food Chem* 2003; 51(18):5540-5.
22. Grande S., Bogani P., de Saizieu A., Schueler G. et al. Vasomodulating potential of mediterranean wild plant extracts. *J Agric Food Chem* 2004; 52(16): 5021-6.
23. Hirano T., Higa S., Arimitsu J., Naka T. et al. Flavonoids such as luteolin, fisetin and apigenin are inhibitors of interleukin-4 and interleukin-13 production by activated human basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134(2):135-40. Epub 2004.
24. Gibson G.R., Beatty E.R., Wang X., Cummings J.H. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108(4):975-82.
25. Kleessen B., Schwarz S., Boehm A., Fuhrmann H. et al. Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *Br J Nutr* 2007; 98(3): 540-9. Epub 2007 Apr.
26. Buddington K.K., Donahoo J.B., Buddington R.K. Dietary oligofructose and inulin protect mice from enteric and systemic pathogens and tumor inducers. *J Nutr* 2002; 132(3):472-7.
27. Zhu X., Zhang H., Lo R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities. *J Agric Food Chem* 2004; 52(24):7272-8.
28. Zhu X.F., Zhang H.X., Lo R. Antifungal activity of *Cynara scolymus* L. extracts. *Fitoterapia* 2005; 76(1):108-11.
29. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Хофитол. Раствор для приема внутрь: [http://www.grls.rosminzdrav.ru/InstrlmgMZ.aspx?isNew=1&idReg=84795&page=1&isOld=1&t=таблетки покрываемые оболочкой](http://www.grls.rosminzdrav.ru/InstrlmgMZ.aspx?isNew=1&idReg=84795&page=1&isOld=1&t=таблетки%20покрытые%20оболочкой): <http://www.grls.rosminzdrav.ru/InstrlmgMZ.aspx?isNew=1&idReg=116606&page=1&isOld=0&t=>
30. Marakis G.I., Walker A.F., Middleton R.W., Booth J.C., Wright J., Pike D.J. Artichoke leaf extract reduces mild dyspepsia in an open study. *Phytomedicine* 2002; 9(8):694-9.
31. Fintelmann V., Menssen H.G. Artichoke leaf extract. Current knowledge concerning its efficacy as a lipid-reducer and antidiyspeptic agent. *Dtsch Apoth Ztg* 1996; 136:1405-14.
32. Fintelmann V., Petrowicz O. Long term administration of an artichoke extract for dyspepsia symptoms. Results from an observational study. *Natura Med* 1998; 13:17-26.

Морфофункциональные изменения в пищеводе при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от характера рефлюктата

В. О. Кайбышева, А. С. Трухманов, О. А. Сторонова, М. Ю. Коньков,
А. Б. Пономарев, Н. Н. Напалкова, В. М. Нечаев, В. Т. Ивашкин

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

Кайбышева Валерия Олеговна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: valeriakai@mail.ru, 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: gastro@orc.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Цель исследования. Изучить морфофункциональные особенности *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) в зависимости от характера рефлюктата.

Материал и методы. В исследовании принял участие 151 пациент — 60 (39,7%) мужчин и 91 (60,3%) женщина в возрасте от 18 до 86 лет. Всем обследованным проведена рН-импедансометрия пищевода, по результатам которой (в зависимости от характера рефлюктата) они были разделены на условные группы: пациенты с ГЭРБ с преимущественно кислым болюсом ($n=65$ — 51,2%), пациенты с ГЭРБ со слабокислым болюсом ($n=36$ — 28,3%), пациенты с ГЭРБ с щелочным болюсом ($n=26$ — 20,47%) и здоровые лица ($n=24$). Эндоскопическое исследование пищевода с морфологическим исследованием биоптатов выполнено 111 больным ГЭРБ и 18 здоровым.

Результаты. Установлено, что в развитии эрозивно-язвенных изменений и желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода наиболее важную роль играет неблагоприятное воздействие на нее кислого рефлюктата, к развитию кишечной метаплазии чаще приводит воздействие щелочного рефлюктата.

Вывод. Полученные данные подтверждают необходимость применения 24-часовой рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ и определении тактики лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рН-импедансометрия пищевода, некислый рефлюкс.

Esophageal morphofunctional changes at gastroesophageal reflux disease in relation to the type of refluxate

V. O. Kaybysheva, A. S. Trukhmanov, O. A. Storonova, M. Yu. Kon'kov,
A. B. Ponomarev, N. N. Napalkova, V. M. Nechayev, V. T. Ivashkin

Aim of investigation. To study morphofunctional features of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) in relation to the type of refluxate.

Material and methods. Overall 151 patient has taken part in the study — 60 (39,7%) men and 91 (60,3%) woman aged 17 to 86 years. All patients underwent esophageal pH-impedance measurement,

according to it results (in relation to nature of refluxate) they have been divided into arbitrary groups: patients with GERD with mainly acidic bolus ($n=65$, 51,2%), patients with GERD with subacidic bolus ($n=36$, 28,3%), patients with GERD with alkaline bolus ($n=26$, 20,47%) and healthy controls ($n=24$). Endoscopic investigation of the esophagus with morphological study of biopsy specimens was executed 111 patients from GERD and 18 healthy volunteers.

Results. It was found, that in development of erosive — ulcerative changes and gastric metaplasia of esophageal mucosa the dominant role is played by aggressive action of acidic refluxate, influence of alkaline refluxate more commonly results in development of intestinal metaplasia.

Conclusion. Received data confirm necessity of 24-hour pH-impedance measurement for diagnostics of GERD and definition of management strategy.

Key words: GERD, pH-impedance measurement of the esophagus, non-acidic reflux.

Введение

Актуальность проблемы *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) определяется неуклонным увеличением ее распространенности во всем мире, выраженным влиянием ГЭРБ на качество жизни больных, утяжелением течения заболевания, возникновением у значительного числа больных осложнений в виде поражения как самого пищевода, так и ЛОР-органов и легких [5]. В частности, прогрессирование болезни приводит к образованию эрозий и язв пищевода, развитию таких осложнений, как пептическая стриктура пищевода, кровотечения, пищевод Баррета [1, 4, 6]. В то же время часто сами симптомы ГЭРБ, даже в отсутствие выраженных изменений слизистой оболочки пищевода, значительно ограничивают повседневную деятельность больных и эффективность их труда [8, 10, 17, 20].

Согласно современным представлениям, ГЭРБ является классическим кислотозависимым заболеванием, в связи с чем в основе ее терапии лежат антисекреторные препараты. В то же время известно, что общая частота случаев клинической неэффективности лечения больных с ГЭРБ, выражающейся в частичном или полном сохранении имеющихся симптомов на фоне приема ингибиторов протонной помпы в стандартных дозах, составляет 10–40% [11, 28]. Наиболее вероятными причинами неэффективности ингибиторов

секреции соляной кислоты считают слабокислый характер рефлюктата [18, 22] и преобладание в нем содержимого двенадцатиперстной кишки с преимущественно щелочной средой [2, 7, 23, 26, 27].

Известно, что рефлюктат имеет чисто кислотный характер лишь у 50% больных с ГЭРБ, тогда как у 39,7% выявляют кислотный рефлюкс с желчным компонентом, а у 10,63% больных обнаруживают желчный рефлюкс, имеющий щелочную реакцию среды [6]. Таким образом, своевременное распознавание неких рефлюксов имеет большое значение для оценки прогноза и выбора оптимального метода лечения больных с ГЭРБ [3, 13–16, 25–27].

Необходимо усовершенствование инструментальных методов диагностики слабокислых и желчных рефлюксов. Наиболее перспективным методом выявления неких рефлюксов считают рН-импедансометрию, которая позволяет оценить общее количество рефлюксов, дать их характеристику в зависимости от уровня рН (кислые, слабокислые, щелочные) и состава (газовые, смешанные, жидкие), определить высоту распространения рефлюкса в пищеводе, выявить связь рефлюксов с симптомами ГЭРБ [3, 9, 12, 19, 24, 29]. Для изучения возможностей применения рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ необходимо дальнейшее проведение исследований.

Таким образом, широкая распространенность и большая

социально-экономическая значимость ГЭРБ обуславливают необходимость изучения механизмов ее развития и оптимизации диагностики различных форм заболевания.

Материал и методы исследования

В исследование включен 151 пациент — 60 (39,7%) мужчин и 91 (60,3%) женщина в возрасте от 17 до 86 лет, находившиеся на амбулаторном и стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в связи с жалобами на нарушение деятельности верхних отделов пищеварительного тракта.

Все пациенты были подвергнуты тщательному клиническому обследованию, включавшему оценку жалоб, сбор анамнеза, общий осмотр, определение индекса массы тела, на основании результатов которого в последующем был установлен предварительный диагноз.

Инструментальное исследование включало проведение суточной рН-импедансометрии на аппарате «Гастроскан-ИАМ» (ЗАО НПП «Исток-Система», г. Фрязино) и *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки пищевода для последующего морфологического исследования. В случае приема пациентом антисекреторных препаратов за 7 дней

до рН-импедансометрии их было рекомендовано отменить.

рН-импедансометрия пищевода — современный метод диагностики ГЭРБ, позволяющий идентифицировать не только кислые, но и не кислые ($\text{pH} > 4,0$) гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР), определять длительность экспозиции болюса в пищеводе, продолжительность химического и объемного клиренса. В основу метода положено измерение в просвете пищевода сопротивления переменному электрическому току (импеданса), которое изменяется в случае попадания в пищевод жидких или газообразных субстанций.

По результатам суточной рН-импедансометрии пациенты были разделены на основную группу (ОГ), в которую вошли больные с отклонениями показателей рН-импедансометрии от референсных значений, и контрольную группу (КГ), в которую были включены пациенты с нормальными показателями рН-импедансометрии. ГЭР в зависимости от значения внутрипищеводного рН классифицировали на кислые ($\text{pH} < 4,0$), слабокислые ($4,0 < \text{pH} < 7,0$) и щелочные ($\text{pH} > 7,0$) [21].

Таблица 1. Показатели суточной рН-импедансометрии пациентов из контрольной группы (25–95 перцентиль, Ме)

Показатель	25–95 перцентиль	Ме
Общее количество ГЭР	20–61	48
Количество кислых рефлюксов (КР)	10–48	16
Количество слабокислых рефлюксов (СКР)	10–32	23
Количество щелочных рефлюксов (ЩР)	0–12	4
Химический клиренс, с	25,5–74	37
Объемный клиренс, с	10,2–17,7	13
Экспозиция болюса общая, %	1,1–1,9	1,4
Экспозиция КБ, %	0,1–0,9	0,4
Экспозиция СКБ, %	0,5–1,5	0,8
Экспозиция ЩБ, %	0–0,5	0,2

Критериями включения пациентов в КГ служили ранее определенные в исследованиях с участием здоровых добровольцев показатели экспозиции кислоты и болюса [21, 30]:

- длительность экспозиции кислоты (время с $\text{pH} < 4,0$) в пищеводе не превышает 4,5% от продолжительности исследования;
- длительность экспозиции болюса, заброшенного в пищевод ретроградно, не превышает 2% от продолжительности исследования.

В дальнейшем в зависимости от длительности экспозиции кисло-

ты и экспозиции общего, кислого и щелочного болюса в пищеводе по результатам рН-импедансометрии выделяли подгруппы больных с преимущественно кислым, слабокислым и щелочным болюсом.

1. Больные с ГЭРБ с патологической экспозицией кислого болюса (ГЭРБ с КБ): время с $\text{pH} < 4,0$ в пищеводе более 4,5% от продолжительности исследования (De Meester), общая длительность экспозиции болюса 2% и более от продолжительности исследования [30], длительность экспозиции щелочного болюса не превышает

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей суточной рН-импедансометрии у больных с ГЭРБ с различным характером рефлюктата, Ме (25;75) перцентиль

Показатель	ГЭРБ с КБ (2)	ГЭРБ со СКБ (3)	ГЭРБ с ЩБ (4)	P_{2-3}	P_{2-4}	P_{3-4}
Общее количество ГЭР	111 (88;12)	86 (67,5; 97,5)	98 (71; 128)	<0,001	0,24	0,06
Количество КР	75 (53;99)	28 (14;44)	28 (6;64)	<0,001	<0,001	0,87
Количество СКР	32 (22;42)	53,5 (40;58,5)	34 (25;47)	<0,001	0,45	0,001
Количество ЩР	1 (0;4)	3 (0;6,5)	24,5 (16;33)	0,17	<0,001	<0,001
Время с $\text{pH} < 4,0$, % от продолжительности исследования	9,5 (6,7; 15,5)	1,5 (0,9;3,3)	1,3 (0,2; 6,1)	<0,001	<0,001	0,69
Время с $4,0 < \text{pH} < 5,5$, % от продолжительности исследования	21 (14,5;31,4)	13,5 (7;25,3)	4,5 (2,4; 8,3)	0,002	<0,001	<0,001
Время с $\text{pH} > 7,0$, % от продолжительности исследования	4,5 (1,1;11,7)	4,4 (0,6;11,6)	37,3 (24,7; 43,8)	0,699	<0,001	<0,001
Экспозиция болюса общая, % от продолжительности исследования	3,2 (2,7;3,8)	2,7 (2,4; 3,2)	3,4 (2,8;4,1)	0,004	0,355	0,005
Экспозиция КБ, % от продолжительности исследования	2,1 (1,5;2,6)	0,7 (0,3;1,1)	0,9 (0,1;1,7)	<0,001	<0,001	0,909
Экспозиция СКБ, % от продолжительности исследования	1,1 (0,8;1,6)	1,9 (1,5;2,2)	1,4 (1;1,9)	<0,001	0,083	0,005
Экспозиция ЩБ, % от продолжительности исследования	0 (0; 0,1)	0,1 (0; 0,3)	0,9 (0,6;1,2)	0,093	<0,001	<0,001
Показатель De Meester	30,6 (20,6;45,5)	6,7 (3,7;10,5)	5,3 (1,4;15,7)	<0,001	<0,001	0,870

0,5% от продолжительности исследования (собственный критерий).

2. Больные с ГЭРБ с патологической экспозицией щелочного болюса (ГЭРБ с ЩБ): общая длительность экспозиции болюса 2% и более от продолжительности исследования [30], длительность экспозиции щелочного болюса превышает 0,5% от продолжительности исследования (собственный критерий).

3. Больные с ГЭРБ с патологической экспозицией слабокислого болюса (ГЭРБ со СКБ): время с $\text{pH} < 4,0$ в пищеводе не более 4,5% от общей продолжительности исследования (De Mestee), общая длительность экспозиции болюса 2% и более от продолжительности исследования [30], длительность экспозиции щелочного болюса не превышает 0,5% от продолжительности исследования (собственный критерий).

Эндоскопическое исследование проводили всем пациентам. Оценивали выраженность воспалительных изменений, локализацию, размеры и количество дефектов слизистой оболочки (эрозии, язвы, стриктуры, кровоизлияния). Для морфологического исследования во время ЭГДС производили забор биоптатов из дистального отдела пищевода по схеме: 4 фрагмента с участков, расположенных на 12, 3, 6, 9 часах на 2 см выше Z-линии, а также из отдельных очагов поражения слизистой оболочки.

Морфологическое исследование выполнено 111 пациентам с ГЭРБ и 18 здоровым лицам: оценивали степень выраженности и активность воспаления, наличие и тип метаплазии, наличие и степень выраженности дисплазии. В дальнейшем результаты объективного, эндоскопического и морфологического исследований сопоставляли с данными, полученными при проведении суточной рН-импедансометрии, для определения морфофункциональных особенностей ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата.

Полученные данные обрабатывали статистически. Для их описания использовали следующие подходы: качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные — с помощью медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ) и/или квартилей. Для оценки статистической значимости различий между группами определяли следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы — метод Манна-Уитни; количественные показатели, более двух независимых групп — метод Краскела-Уоллиса; качественные показатели, независимые группы — метод хи-квадрат, при необходимости использовали точный критерий Фишера (одно- или двусторонний).

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных больных перечисленным выше критериям включения в КГ соответствовали 24 человека: 16 (66,7%) женщин и 8 (33,3%) мужчин (средний возраст $37 \pm 14,7$ года). Показатели суточной рН-импедансометрии пациентов из КГ представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, в пищеводе здоровых субъектов, не страдающих ГЭРБ и не принимающих антисекреторные препараты, длительность экспозиции слабокислого болюса была почти в 2 раза больше длительности экспозиции кислого болюса. Кроме того, экспозиция кислого болюса в пищеводе здоровых лиц была в среднем в 3,6 раз короче, чем экспозиция кислоты (внутрипищеводный $\text{pH} < 4,0$). Полученные данные позволяют предположить, что при попадании рефлюктата в пищевод жидкость достаточно быстро уходит из пищевода обратно в желудок вследствие первичной и вторичной перистальтики, однако даже после элиминации рефлюктата на слизистой оболочке еще некоторое время остаются агрессивные компоненты содержимого желудка, нейтрализация которых осуществляется благодаря сложным механизмам химического клиренса. Действительно, при сравнении средней длительности объемного и химического клиренса установлено, что даже у здоровых лиц химический клиренс осуществлялся в 2,9 раза медленнее, чем объемный (37 и 13 с соответственно).

Полученные при обследовании лиц из КГ показатели экспозиции кислого, слабокислого и щелочного болюса в дальнейшем использовали в качестве референсных значений для разделения пациентов из ОГ на подгруппы: с преимущественно кислым болюсом (ГЭРБ с КБ: $n=65-51,2\%$), с преимущественно слабокислым болюсом

Таблица 3. Химический и объемный клиренс у больных с ГЭРБ с различным характером рефлюктата и лиц из КГ, Me (25; 75) 95 процентиль

Группа	Химический клиренс, с	Объемный клиренс, с
КГ (1)	37 (25,5; 53) 74	12,9 (10,2; 15,1) 17,7
ГЭРБ с КБ (2)	124 (80; 155)	21,6 (18,1; 26,9)
ГЭРБ со СКБ (3)	51 (31; 76,5)	21,5 (17,5; 25)
ГЭРБ с ЩБ (4)	58,0 (27; 67)	20,9 (18,5; 23,4)
P_{1-2}	<0,001	<0,001
P_{1-3}	0,021	<0,001
P_{1-4}	0,148	0,002
P_{2-3}	<0,001	0,489
P_{2-4}	<0,001	0,465
P_{3-4}	0,695	0,465

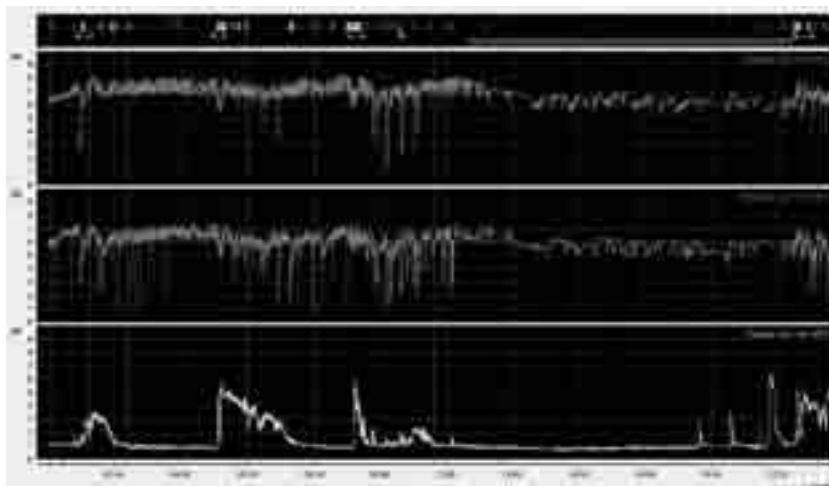


Рис. 1. График суточной рН-метрии больного А. из группы с ГЭРБ с КБ: в желудке (датчик № 1) регистрируется гиперацидность; в пищеводе на уровне 5 см выше НПС (датчик № 2) большое количество длительных кислых рефлюксов; в пищеводе на уровне 17 см выше НПС (датчик № 3) — единичные кислые рефлюксы

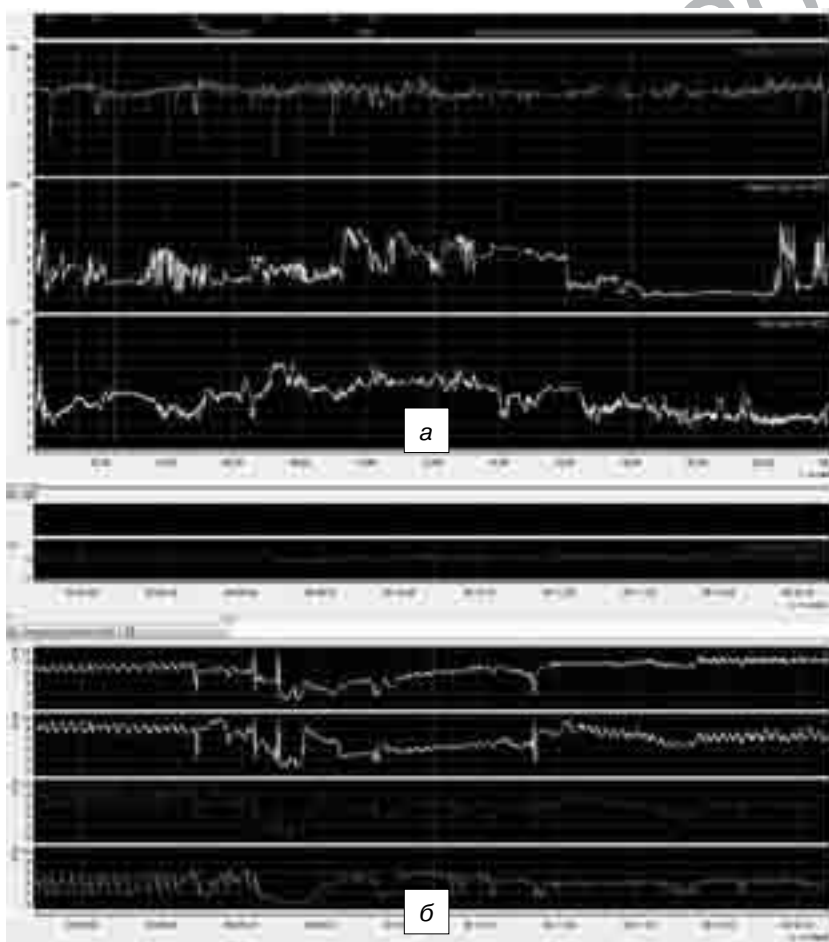


Рис. 2. Результаты суточной рН-импедансометрии больного ГЭРБ со СКБ. а — суточная рН-метрия: в желудке (датчики № 1 и № 2) регистрируется гипацидность, в пищеводе (датчик № 3) — единичные кислые рефлюксы, количество и длительность которых не превышает референсные значения; б — фрагмент рН-импедансометрии: несмотря на нормальное значение рН (5,0), датчик импеданса регистрирует жидкий рефлюкс

(ГЭРБ со СКБ: $n=36-28,3\%$), с преимущественно щелочным болюсом (ГЭРБ с ЩБ: $n=26-20,5\%$). При анализе функциональных показателей пищевода у пациентов с ГЭРБ с разным характером рефлюксата были выделены особенности, представленные в табл. 2 и 3.

Так, в пищеводе больных с ГЭРБ с КБ (рис. 1) наблюдалось статистически значимое (по сравнению с другими группами) увеличение экспозиции кислоты и кислого болюса ($p<0,001$), увеличение общего количества ГЭР за счет кислых и слабокислых рефлюксов, значительное увеличение продолжительности химического клиренса (см. табл. 3). Количество щелочных рефлюксов и длительность экспозиции щелочного болюса у больных с ГЭРБ с КБ находились в пределах референсных значений.

Группа больных ГЭРБ со СКБ (рис. 2) характеризовалась минимальными (по сравнению с пациентами других групп) отклонениями показателей рН-импедансометрии от референсных значений, в частности небольшим увеличением количеством ГЭР за сутки за счет большого числа слабокислых рефлюксов, которые возникали главным образом в период дневной активности, в постпрандиальный период и, вероятнее всего, содержали нейтрализованное пищей кислое содержимое желудка.

У больных из этой группы также обнаружено небольшое увеличение продолжительности объемного клиренса, что способствовало увеличению экспозиции слабокислого болюса в пищеводе на фоне нормальных показателей рН ($pH > 4,0$). Количество щелочных и кислых рефлюксов, длительность экспозиции кислого и щелочного болюса находились в пределах референсных значений.

У больных с ГЭРБ со СКБ показатели, свидетельствующие о забросе кислого содержимого желудка в пищевод (индекс De Mestee, продолжительность экспозиции кислоты в пищеводе, количество кислых рефлюксов),

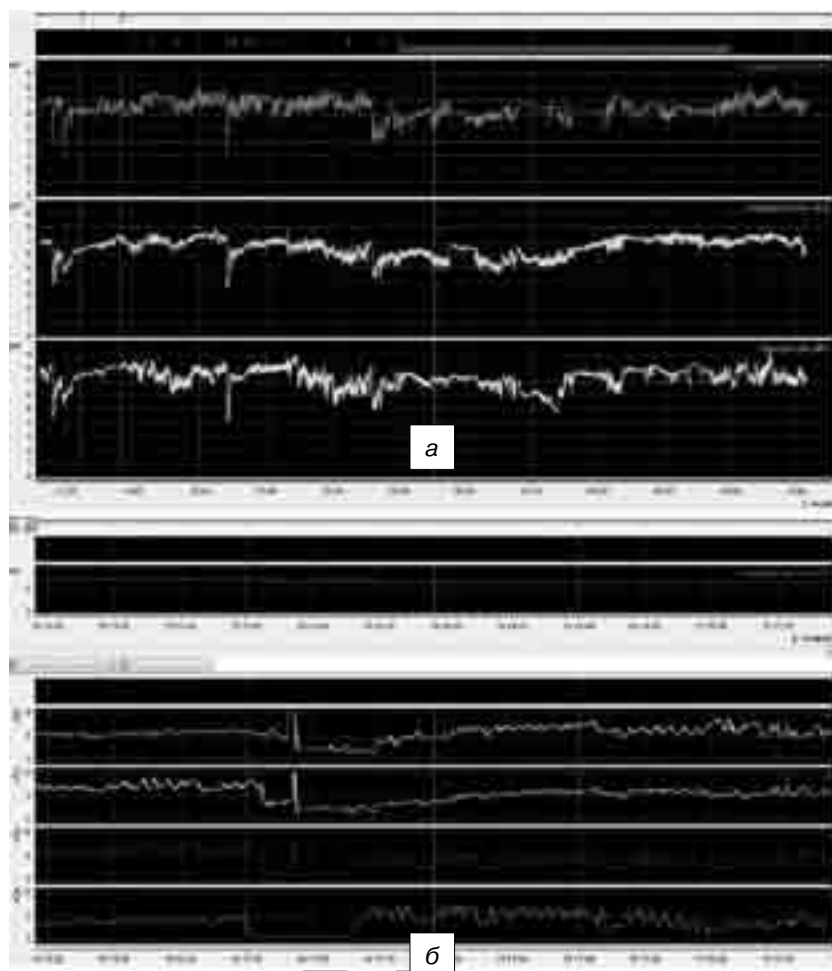


Рис. 3. Результаты суточной pH-импедансометрии больного ГЭРБ с ЩБ. В момент регистрации жидкого рефлюкса, по данным датчиков импеданса, на датчике pH регистрируется pH более 7,0 ед.

находились в пределах нормальных значений, что делает невозможной идентификацию данной формы ГЭРБ с помощью традиционной pH-метрии, основанной на выявлении патологических кислых рефлюксов.

Для больных с ГЭРБ с ЩБ (рис. 3) было характерно увеличение количества ГЭР за сутки, в основном щелочных и слабокислых (смешанных), среднее количество кислых рефлюксов находилось в пределах референсных значений. Частота щелочных рефлюксов в этой группе больных была достоверно выше, чем в группах пациентов с ГЭРБ с КБ и ГЭРБ со СКБ ($p < 0,001$).

У больных с ГЭРБ с ЩБ также обнаруживали увеличение длительности объемного клиренса, что в совокупности с большим количе-

ством щелочных и смешанных ГЭР приводило к увеличению экспозиции нектислого болюса в пищеводе.

Значительное увеличение количества щелочных ГЭР и удлинение экспозиции щелочного болюса у больных с ГЭРБ с ЩБ свидетельствует о сочетанных нарушениях в работе пилорического сфинктера и НПС, предрасполагающих к попаданию щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок и пищевод. При нормальной кислотопродуцирующей функции желудка нейтрализация соляной кислоты щелочным соком двенадцатиперстной кишки, вероятно, приводит к образованию слабокислого содержимого, чем и можно объяснить достоверное увеличение (по сравнению со здоровыми лицами; $p < 0,05$) количества слабокислых рефлюк-

сов, которые по составу, скорее всего, являлись смешанными (кислотно-щелочными). Действительно, в группе пациентов с ГЭРБ с ЩБ, по данным внутрижелудочной pH-метрии, достоверно чаще, чем в других группах больных с ГЭРБ ($p = 0,007$), регистрировали косвенные признаки дуоденогастральных рефлюксов (внутрижелудочный $pH > 7,0$).

Таким образом, болюс в пищеводе больных с ГЭРБ с ЩБ был представлен в равной мере кислым (длительность экспозиции кислого болюса составляла в среднем 0,9% от продолжительности исследования) и щелочным (длительность экспозиции слабощелочного болюса в среднем 0,9% от продолжительности исследования) болюсом, а большую часть времени в пищеводе регистрировали болюс со слабокислой реакцией среды (1,4% от продолжительности исследования), который по составу, вероятнее всего, был смешанным.

При сравнении результатов pH-импедансометрии в трех группах больных с ГЭРБ установлено, что показатели частоты и длительности воздействия рефлюктата на слизистую оболочку пищевода, такие как общее количество ГЭР и длительность экспозиции болюса, в группах больных с ГЭРБ с КБ и ГЭРБ с ЩБ были сопоставимы и значительно превышали аналогичные показатели в группе больных с ГЭРБ со СКБ ($p < 0,05$).

Группа больных с ГЭРБ с КБ отличалась от других групп больных с ГЭРБ достоверным увеличением показателей, свидетельствующих о попадании агрессивного кислого содержимого желудка в пищевод и его длительной экспозиции в нем (увеличение количества кислых рефлюксов, длительная экспозиция кислого болюса и кислоты, достоверно более высокие значения индекса De Mestee).

В группе больных с ГЭРБ со СКБ установлены минимальные (по сравнению с другими группами) отклонения показателей, зарегистрированных при

Таблица 4. Сравнительная оценка средних показателей степени и активности воспаления у больных с ГЭРБ с различным характером рефлюктата, баллы

Показатель	ГЭРБ с КБ (2) (n=56)	ГЭРБ со СКБ (3) (n=34)	ГЭРБ с ЩБ (4) (n=21)	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
Степень воспаления	1,9±0,7	1,4±0,5	1,9±0,7	0,001	0,872	0,009
Активность воспаления	1,2±0,8	0,5±0,6	1,2±1,0	<0,001	0,553	0,034

Таблица 5. Сравнение частоты выявления желудочной и кишечной метаплазии у больных с ГЭРБ с различным характером рефлюктата, абс. число (%)

Тип метаплазии	ГЭРБ с КБ (2) (n=56)	ГЭРБ со СКБ (3) (n=34)	ГЭРБ с ЩБ (4) (n=21)	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
Метаплазия цилиндрическая	32 (57,1)	8 (23,5)	13 (61,9)	0,020	>0,05	0,027
В том числе:						
желудочная	23 (41,1)	6 (17,6)	4 (19,1)	>0,05	>0,05	>0,05
кишечная	9 (16)	2 (5,8)	9 (42,9)	>0,05	0,035	0,014

pH-импедансометрии, от референсных значений, выразившиеся в увеличении количества слабокислых и кислых ГЭР в постпрандиальный период.

Для ГЭРБ с ЩБ было характерно значительное увеличение количества щелочных рефлюксов и достоверно более длительная, чем в других группах, экспозиция щелочного болюса.

При проведении ЭГДС у больных с ГЭРБ с КБ эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки пищевода выявлены почти у половины из них (44,6%), что достоверно превышало частоту развития эрозивно-язвенного эзофагита в группе больных с ГЭРБ со СКБ ($p=0,004$). Множественные эрозии (II–III степени эзофагита по классификации Savary–Miller) обнаружены у 18,5% пациентов, язвенные поражения слизистой оболочки пищевода — у 4,6%. Эндоскопические признаки цилиндрической метаплазии (гистологический тип не определен до проведения морфологического исследования) выявлены у 36,9% пациентов.

При ГЭРБ со СКБ катаральные изменения слизистой оболочки

пищевода зафиксированы у 86,1% больных. Эрозивный эзофагит был обнаружен лишь у 5 (13,9%) из 36 больных. Эрозии были единичными, язвы и пептические стриктуры не выявлены. Эндоскопические признаки цилиндрической метаплазии установлены у 16,6% пациентов.

Таким образом, слабокислый рефлюктат, вероятно, представленный нейтрализованной пищей содержимым желудка и забрасываемый в пищевод на незначительное время, в большинстве случаев не оказывал выраженного повреждающего воздействия на слизистую оболочку пищевода, однако в некоторых случаях приводил к развитию эрозивного эзофагита.

В группе пациентов с ГЭРБ с ЩБ катаральный эзофагит диагностирован у 76,9%, эрозивно-язвенный — у 23,1%. Для группы больных с ГЭРБ с ЩБ была характерна высокая частота эндоскопического обнаружения признаков пищевода Баррета — у 50%, что достоверно превышало аналогичный показатель в группе больных с ГЭРБ со СКБ ($p=0,01$). Единичные и множественные эрозии выявляли у пациентов с ГЭРБ с ЩБ с одинаковой

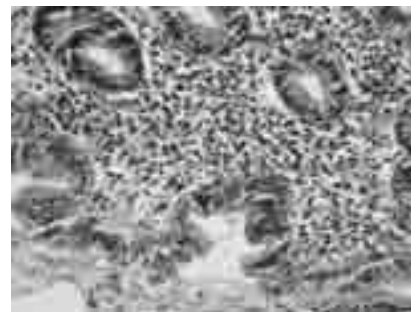


Рис. 4. Желудочная метаплазия эпителия пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

частотой — у 11,5%, язвы пищевода не обнаружены. Различия в частоте выявления эрозий и признаков пищевода Баррета между группами больных с ГЭРБ с КБ и ГЭРБ с ЩБ не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода у больных с ГЭРБ с КБ по сравнению с пациентами с преимущественно слабокислым болюсом, что подтверждает наличие зависимости между продолжительностью acidификации пищевода и выраженностью воспалительных изменений его слизистой оболочки. В свою очередь у больных с ГЭРБ с ЩБ при эндоскопическом исследовании чаще обнаруживаются пищевод Баррета, что свидетельствует о важной роли рефлюкса желчи и секрета поджелудочной железы в развитии этого осложнения ГЭРБ.

Морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода с оценкой степени и активности воспаления в зависимости от характера рефлюктата (табл. 4) показало, что у больных с ГЭРБ со СКБ выраженность воспаления достоверно ниже, чем у больных с ГЭРБ с КБ и ГЭРБ с ЩБ ($p<0,05$). Различия в степени и активности воспаления между пациентами с ГЭРБ с КБ и ГЭРБ с ЩБ статистически незначимы ($p>0,05$).

В слизистой оболочке пищевода у больных с ГЭРБ всех трех групп при морфологическом исследова-

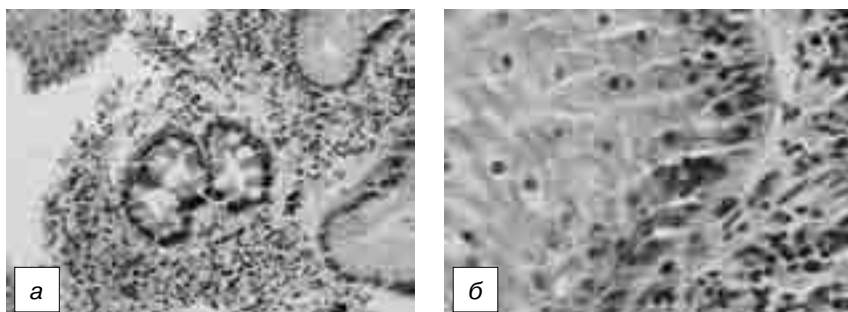


Рис. 5. Пищевод Баррета на фоне активного воспаления. а — фрагмент слизистой оболочки: эпителий желудочного типа с фокусом неполной толстокишечной метаплазии; б — в собственной пластинке выраженная инфильтрация лимфоплазмочитарными элементами с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. х 400

нии обнаружены также следующие изменения: полнокровные сосудов, удлинение сосочков, гиперплазия, атрофия и дистрофия эпителия, склероз базальной мембраны. Эти изменения наблюдались у больных этих групп со сходной частотой ($p > 0,05$), что свидетельствует об их неспецифичности и позволяет рассматривать как своеобразную реакцию пищевода на повреждение, которая, вероятно, не зависит от характера рефлюктата.

Цилиндрическая метаплазия эпителия пищевода была идентифицирована у 57,1% больных с ГЭРБ с КР, при этом у 41,1% пациентов наблюдалась метаплазия желудочного типа (рис. 4), у 16% — кишечная метаплазия.

В группе пациентов с ГЭРБ с ЩБ цилиндрическая метаплазия эпителия пищевода выявлена более чем у половины из них (61,9%): у 19,1% желудочная метаплазия, у 42,9% — кишечная (рис. 5).

Цилиндрическую метаплазию эпителия пищевода в группе больных с ГЭРБ со СКБ регистрировали значительно реже (23,5%), чем в других группах больных с ГЭРБ ($p < 0,05$): у большинства (17,6%) пациентов отмечена желудочная метаплазия, кишечная метаплазия обнаружена лишь у 2 (5,8%). Таким

образом, морфологическими особенностями ГЭРБ со СКБ явились наименьшая активность и степень воспаления, а также наименьшая частота развития цилиндрической метаплазии по сравнению с аналогичными показателями в других группах больных с ГЭРБ.

Отличительная особенность группы с ГЭРБ с КБ — наибольшая распространенность желудочной метаплазии (у 41,1% больных).

Группа больных с ГЭРБ с ЩБ по степени и активности воспаления не отличалась от группы больных с ГЭРБ с КБ, однако в данной группе отмечалась тенденция к более частому развитию кишечной метаплазии эпителия пищевода, которая была идентифицирована почти у половины (42,9%) больных.

Выводы

1. Применение 24-часовой рН-импедансометрии пищевода с идентификацией длительности экспозиции кислого, слабокислого и щелочного болюса позволило выделить три группы больных с ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата: больные с ГЭРБ с патологической экспозицией кислого болюса (ГЭРБ с КБ), составившие 51,2% от общего числа

больных с ГЭРБ, пациенты с патологической экспозицией щелочного болюса (ГЭРБ с ЩБ) — 20,5% и больные с патологической экспозицией слабокислого болюса (ГЭРБ со СКБ) — 28,3%.

2. Для больных ГЭРБ с КБ характерны большое количество кислых рефлюксов и замедление химического клиренса, что приводит к длительному пребыванию агрессивного кислого болюса в просвете пищевода, развитию эрозивно-язвенной формы ГЭРБ и цилиндрической метаплазии эпителия по желудочному типу почти у половины пациентов (у 44,6 и 41,1% соответственно).

3. Для больных ГЭРБ со СКБ характерны наличие минимальных изменений показателей суточной рН-импедансометрии, отсутствие патологических кислых и щелочных рефлюксов, что обуславливает благоприятное течение ГЭРБ: у большинства (86,1%) больных изменения слизистой оболочки пищевода представлены катаральным эзофагитом. Морфологические особенности ГЭРБ со СКБ — наименьшая активность и степень воспаления по сравнению с аналогичными показателями в других группах больных с ГЭРБ ($p < 0,05$), достоверно более низкая частота развития цилиндрической метаплазии эпителия пищевода в целом и кишечной метаплазии в частности ($p < 0,05$).

4. Для больных с ГЭРБ с ЩБ характерно значительное увеличение количества щелочных и смешанных (кисотно-щелочных) рефлюксов, что проявляется в значительно более высокой, чем в других группах больных с ГЭРБ ($p < 0,05$), распространенности цилиндрической метаплазии эпителия пищевода кишечного типа (у 42,9% больных).

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. В двух томах. — М.: Шико, 2011.
2. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2011.— № 4. — С. 4–13.
3. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С. и др. Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2013. — Т. 23, № 2. — С. 4–16.

4. Кардашева С. С. Клиника и морфология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в процессе лечения ингибиторами протонной помпы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007.—29 с.
5. Курилович С. А., Решетников В. О. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири / Под ред. акад. РАМН Ю. П. Никитина. — Новосибирск, 2000.— 165 с.
6. Труханов А. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008.— 41 с.
7. Шептулин А. А. Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2010. — Т. 20, № 6. — С. 81–85.
8. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*.— 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
9. Di Marino A.J. Jr., Cohen S. Clinical relevance of esophageal and gastric pH measurements in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2005. — Vol. 21, N 1. — P. 27–36.
10. Fass R. Symptom assessment tools for gastroesophageal reflux disease (GERD) treatment // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2007. — Vol. 41, N 5. — P. 437–444.
11. Fass R., Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors // *Gut*.— 2009. — Vol. 58. — P. 295–309.
12. Hirano I. Review article: modern technology in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease—Bilitec, intraluminal impedance and Bravo capsule pH monitoring // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006. — Vol. 1. — P. 12–24.
13. Kauer W.K., Peters J.H., DeMeester T.R. et al. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized // *Ann. Surg.*— 1995. — Vol. 222, N 4. — P. 525–531.
14. Kauer W.K., Stein H.J. Role of acid and bile in the genesis of Barrett's esophagus // *Chest. Surg. Clin. N. Am.*— 2002. — Vol. 12, N 1. — P. 39–45.
15. Kauer W.K., Stein H.J. Bile reflux in the constellation of gastroesophageal reflux disease // *Thorac. Surg. Clin.*— 2005. — Vol. 15, N 3. — P. 335–340.
16. Koek G.H., Sifrim D., Lerut T. et al. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus // *Gut*.— 2008. — Vol. 57, N 8. — P. 1056–1064.
17. Liker H., Hungin P., Wiklund I. Managing gastroesophageal reflux disease in primary care: the patient perspective // *J. Am. Board. Fam. Pract.*— 2005. — Vol. 18. — P. 393–400.
18. Mainie I., Tutuian R., Shay S. et al. Acid and nonacid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy. A multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring // *Gut*.— 2006. — Vol. 55, N 10. — P. 1398–1402.
19. Pohl D., Tutuian R. Reflux monitoring: pH-metry, Bilitec and oesophageal impedance measurements // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2009. — Vol. 23, N 3. — P. 299–311.
20. Shaheen N.J., Hansen R.A., Morgan D.R. et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006. — Vol. 101, N 9. — P. 2128–2138.
21. Shay S., Tutuian R., Sifrim D. et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004. — Vol. 99. — P. 1037–1043.
22. Sifrim D., Holloway R.H., Silny J. et al. Non-acid gastroesophageal reflux // *Gastroenterology*.— 2001. — Vol. 120. — P. A436.
23. Tack J., Koek G., Demedts I. et al. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004. — Vol. 99. — P. 981–989.
24. Tutuian R., Castell D.O. Review article: complete gastro-oesophageal reflux monitoring — combined pH and impedance // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006. — Vol. 24. — P. 27–37.
25. Tytgat G.N.J. What is the rate of occurrence of esophageal columnar metaplasia after long-term PPI therapy? In: Barrett's esophagus // *John Libbey Eurotext*.— 2003. — Vol. 1. — P. 73–77.
26. Vaazi M.F., Richter J.E. Double reflux: double trouble // *Gut*.— 1999. — Vol. 44. — P. 590–592.
27. Vaazi M.F., Richter J.E. Importance of duodeno-gastro-esophageal reflux in the medical outpatient practice // *Hepato-gastroenterology*.— 1999. — Vol. 46, N 25. — P. 40–47.
28. Woodland P., Sifrim D. Management of gastro-oesophageal reflux disease symptoms that do not respond to proton pump inhibitors // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2013. — Vol. 29, N 4. — P. 431–436.
29. Zentilin P., Dulbecco P., Savarino E. et al. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review // *Dig. Liver. Dis.*— 2004. — Vol. 36, N 9. — P. 565–569.
30. Zerbib F., des Varannes S.B., Roman S. et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005. — Vol. 22. — P. 1011–1032.

Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

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

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

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. Контактная информация: storonova@yandex.ru, 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

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

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

Цель обзора. По данным литературы, оценить цитопротективный эффект слоя слизи, выстилающего стенку пищевода, и эзофагеального муцина у пациентов с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) и влияние на их секрецию оригинального рабепразола (париет).

Основные положения. Во время гастроэзофагеального рефлюкса соляная кислота, пепсин и другие агрессивные вещества попадают в пищевод и оказывают повреждающее действие на его слизистую оболочку. У здоровых лиц в ответ на заброс рефлюктата увеличивается продукция слизи и повышается концентрация муцина (MUC3, MUC5AC, MUC6, MUC2), являющегося основным фактором предэпителиальной защиты. У больных с ГЭРБ отмечается положительная корреляция между степенью тяжести эзофагита и уменьшением выработки муцина. Получены данные, подтверждающие достоверное значительное увеличение секреции муцина слизистыми железами как пищевода, так и желудка на фоне лечения пациентов оригинальным рабепразолом (париет).

Заключение. Необходимо способствовать повышению резистентности слизистой оболочки пищевода к действию рефлюктата. Повышение секреции слизи и концентрации муцина в слизистом слое служит неоспоримым преимуществом париета по сравнению с другими ингибиторами протонной помпы при лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Ключевые слова: слизистый слой, муцин, рН-импедансометрия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Esophageal mucosa protective factors at the treatment of gastroesophageal reflux disease

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

The aim of review. To estimate cytoprotective effect of mucosa of the esophagus and esophageal mucin production at *gastroesophageal reflux disease* (GERD) and effect of original rabeprazole (Pariet) on their secretion according to literature data.

Summary. At gastroesophageal reflux hydrochloric acid, pepsin and other aggressive substances get in the esophagus and damage its mucosa. At healthy people production of mucus and concentration of mucin (MUC3, MUC5AC, MUC6, MUC2) is increased in response to reflux, being a major factor of preepithelial protection. In GERD patients positive correlation between degree of esophagitis severity and reduction of mucin production is marked. Data, confirming significant increase in mucin secretion by

esophageal and gastric mucous glands on a background of original rabeprazole (Pariet) treatment are received.

Conclusion. It is necessary to enhance esophageal mucosa resistance to refluxate action. Augmentation of mucus secretion and mucin concentration in mucous layer is a conclusive advantage of Pariet in comparison to other proton pump inhibitors at treatment of acid-related diseases.

Key words: mucous layer, mucin, pH-impedance measurement, gastroesophageal reflux disease.

При *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)* рефлюктат, содержащий соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, попадая в просвет пищевода, оказывает повреждающее действие на его слизистую оболочку. Целость слизистой оболочки пищевода обусловлена равновесием между факторами агрессии и способностью слизистой оболочки противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого желудка. Первым барьером, оказывающим цитопротективный эффект, является слой слизи, покрывающий эпителий пищевода и содержащий муцин.

Известно, что слизистая оболочка имеет 4 слоя: эпителий, собственная пластинка слизистой оболочки, мышечная пластинка слизистой оболочки, подслизистая основа. Устойчивость слизистой оболочки к повреждению определяется предэпителиальными, эпителиальными и постэпителиальными факторами защиты, причем *in vivo* у пациентов можно оценить состояние только предэпителиальных факторов защиты, включающих секрет слюнных желез, слой слизи и секрет желез подслизистой основы пищевода.

Железы пищевода представлены собственными глубокими железами (это сложные разветвленные альвеолярно-трубчатые слизистые железы с мерокриновой секрецией), расположенными в подслизистой основе на протяжении всего пищевода (более плотно в верхней трети), и кардиальными поверхностными железами (это простые разветвленные трубчатые железы), залегающими в собственной пла-

стинке слизистой оболочки двумя группами в местах физиологических сужений на уровне перстневидного хряща гортани и в нижней части пищевода в месте его входа в желудок.

Известно, что собственные глубокие железы пищевода секретуют муцины, немуциновые протеины, бикарбонаты и небикарбонатные буферы, простагландин E₂, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста альфа и, частично, серозный секрет. Основной компонент, входящий в состав секретов всех слизистых желёз, — муцины (от лат. *mucus* — слизь), представляет собой мукопротеин, относящийся к семейству высокомолекулярных гликопротеинов, содержащих кислые полисахариды. Муцины имеют гелеобразную консистенцию.

Секрет желез пищевода совместно с проглатываемой слюной определяют потенциал предэпителиальной защиты, которая образована слоем слизи, выстилающим стенку пищевода, и препятствует обратной диффузии ионов водорода [15]. Этот слой постоянно размывается под воздействием рефлюктата, но и восстанавливается вследствие непрерывного образования секрета железами подслизистого слоя и, частично, за счёт муцина, содержащегося в проглатываемой слюне.

В желудке различают несколько типов желез (кардиальные, пилорические, главные, интермедиарные). Все железы трубчатые, образованы клетками пяти основных типов, которые по-разному представлены в железах желудка различных типов. Среди них мукоидные клетки, продуцирующие слизь, которая является барьером между сли-

зистой оболочкой желудка и его содержимым. Мукоидные клетки также продуцируют бикарбонаты, которые нейтрализуют соляную кислоту, вырабатываемую париетальными клетками желез желудка, тем самым защищая эпителий желудка от повреждения. При нарушении продукции защитной слизи, ее разрушении или недостаточном количестве агрессивная среда желудка разрушает слизистую оболочку как желудка, так и, при *гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР)*, пищевода, вызывая её воспаление и образование эрозивных и язвенных дефектов [4].

Эпителиальный уровень защиты складывается из структурного (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы) и функционального (эпителиальный транспорт Na⁺/H⁺, Na⁺-зависимый Cl⁻/HCO₃⁻; внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка) компонентов. Эпителий пищевода и наддиафрагмальной части *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) многослойный, плоский, неороговевающий. Ниже диафрагмы эпителий слизистой оболочки пищевода резко в виде зубчатой линии переходит в цилиндрический эпителий, который, как и эпителий желудка, содержит большое количество слизистых клеток и желез. Постэпителиальными защитными механизмами являются кровоснабжение слизистой оболочки и кислотно-основное состояние ткани [13, 16, 17, 19].

Другими факторами развития ГЭРБ являются нарушения двигательной активности пищевода и НПС (снижение функции антирефлюксного барьера, нарушения клиренса пищевода, повышение

внутрибрюшного давления, в частности вследствие избыточной массы тела и ожирения), нарушение опорожнения желудка.

Интегративный показатель, объединяющий все механизмы восстановления интраэзофагеального рН, называется клиренсом пищевода, который определяют как время элиминации химического раздражителя из полости пищевода. Он осуществляется благодаря комбинации 4 факторов. Первый — двигательная активность пищевода, представленная первичной (акт глотания инициирует возникновение перистальтической волны) и вторичной перистальтикой, наблюдающейся в отсутствие глотания, которая развивается в ответ на растяжение пищевода и/или смещение показателей внутрипросветного рН в сторону низких значений. Второй — сила гравитации, которая ускоряет возврат рефлюктата в желудок в вертикальном положении пациента. Третий — адекватная продукция слюны, в которой содержатся бикарбонаты, нейтрализующие кислое содержимое. Наконец, четвертый, чрезвычайно важный, фактор клиренса пищевода — синтез муцина железами подслизистой основы слизистой оболочки пищевода.

Клиренс пищевода состоит из механического (объёмного) и химического клиренса. Химический клиренс изучают с помощью рН-метрии [1, 5, 6], механический — при исследовании двигательной функции пищевода с применением манометрии и импеданса, в научных целях используют сцинтиграфию [1, 9, 12]. В норме клиренс пищевода составляет 2–3 мин [11], по другим данным, до 6 мин [5]. Механический клиренс напрямую зависит как от первичной, так и от вторичной перистальтической активности стенки пищевода [9], а химический — от процесса слюноотделения, состава слюны и состояния слизистого слоя на поверхности эпителия пищевода. Слизистый слой является одной из ключевых составляющих химического клиренса пищевода и восстано-

вления рН в пищеводе до нормальных показателей. Нарушения в этих звеньях способствуют ухудшению очищения пищевода от попавшего в него кислого или щелочного содержимого [6, 7, 19].

Степень повреждения слизистой оболочки пищевода и частота возникновения симптомов ГЭРБ определяются длительностью экспозиции рефлюктата в пищеводе. Доказано, что экспериментально индуцированный или спонтанный рефлюкс у пациентов с ГЭРБ сопровождается удлинением клиренса пищевода в 2–3 раза по сравнению с таковым у пациентов без диагностированной ГЭРБ [11]. В ряде исследований также показано, что у здорового человека в ответ на попадание кислоты и пепсина на слизистую оболочку пищевода повышается уровень муцина и гликопротеидов, что не наблюдается у пациентов с ГЭРБ [14, 16, 17].

Впервые исследование с целью изучения секреции эзофагеального муцина у больных с острым рефлюкс-эзофагитом (РЭ) выполнено Z. Namiot и соавт. в 1994 г. [14]. В него были включены 14 пациентов с РЭ II степени по Савари-Миллеру и 5 — с РЭ III степени. Изучение секреции муцина проводили в 4 этапа. На I этапе пациентам вводили солевой раствор (NaCl), затем — HCl (II этап) и HCl/пепсин (III этап), а после этого — вновь солевой раствор (IV этап), что служило имитацией ГЭР. Базальный уровень секреции муцина у пациентов с РЭ II степени был на 18% ниже, чем в контрольной группе. Во время экспозиции раствора HCl/пепсин секреция муцина была на 52% ниже, чем в контрольной группе ($0,154 \pm 0,027$ и $0,320 \pm 0,049$ мг/см² в 1 мин; $p=0,25$).

В группе пациентов с РЭ III степени во время инфузии солевого раствора наблюдалось уменьшение секреции муцина на 62% ($0,090 \pm 0,021$ и $0,239 \pm 0,036$ мг/см² в 1 мин; $p=0,016$), а при введении раствора HCl/пепсин — на 86% ($0,048 \pm 0,010$ и $0,320 \pm 0,049$ мг/см² в 1 мин; $p=0,001$) по срав-

нению с таковой в контрольной группе, т. е. выявлена положительная корреляция между степенью тяжести эзофагита и снижением уровня муцина. Авторами также было установлено, что секреция эзофагеального муцина, важного компонента цитопротекции слизистой оболочки, у пациентов с РЭ значительно снижена даже после наступления эндоскопической ремиссии, что может быть фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода в условиях продолжающегося рефлюкса.

В дальнейшем группой ученых (Irene Sarosiek и соавт. [16]) было проведено изучение секреции муцина у 15 пациентов с ГЭРБ (степени А в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией у 3 человек, степени В — у 6, степени С — у 6) до и после лечения париетом (оригинальный рабепразол) по 20 мг/сут в течение 8 нед. Для сбора муцина использовали специальный катетер с двумя баллонами, предотвращающими смешивание муцина, содержащегося в заглатываемой слюне, и муцина, вырабатываемого слизистыми железами в пищеводе. Исследование также проводили в 4 этапа: на I этапе изучали базовую секрецию и вводили солевой раствор (NaCl), затем последовательно осуществляли инфузию HCl/пепсина (II этап), повторно HCl/пепсина (III этап), после чего вновь вводили NaCl (IV этап). Полученные данные свидетельствовали о повышении как собственно секреции муцина, так и его концентрации в продуцируемой слизи на I, II и IV этапах исследования ($p=0,01$, $p=0,02$, $p=0,001$ соответственно).

После проведенного курса терапии рабепразолом по 20 мг/сут в течение 8 нед у 93% пациентов, участвовавших в исследовании, наступила клиническая ремиссия, а у одного пациента РЭ степени С перешел в РЭ степени А. Уровень эзофагеального секрета достоверно повышался на всех этапах инфузии на 5,9–10% ($p=0,002$). Кроме того, наблюда-

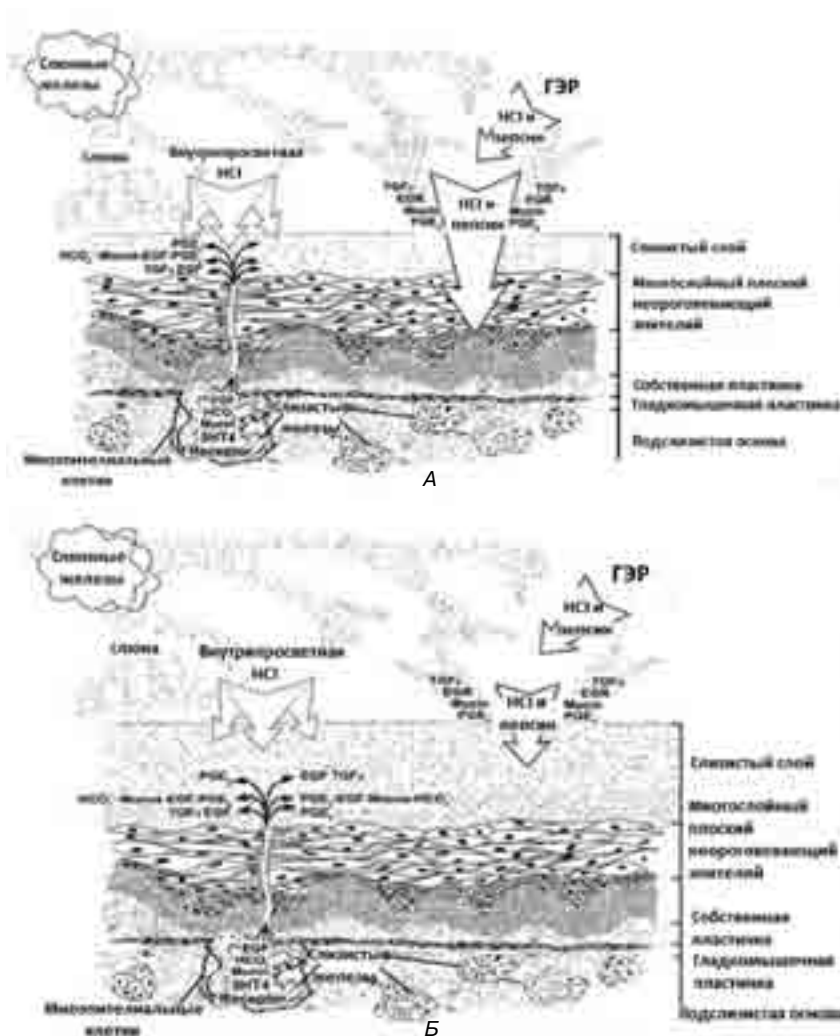


Рис. 1. Механизм цитопротективного действия париета у пациентов с РЭ. А — уменьшение образования эзофагеального секрета (до лечения рабепразолом); Б — достоверное повышение уровня эзофагеального секрета (после лечения рабепразолом) (адаптировано из Irene Sarosiek и соавт. [16])

лось повышение концентрации муцина, вырабатываемого слизистыми железами подслизистого слоя, в эзофагеальном секрете: на 118% ($p=0,013$) на I этапе инфузии, на 140% — на II ($p=0,011$), на 123 и 455% — соответственно на III ($p=0,072$) и IV ($p<0,001$) этапах. Усиление продукции муцина под влиянием париета можно расценивать как цитопротективный эффект препарата при лечении пациентов с РЭ [16]. Механизм цитопротективного действия париета схематично изображен на рис. 1.

Таким образом, угнетение кислотообразования наряду с увеличением секреции слизи и концентрации муцина в слизистом слое служит неоспоримым преиму-

ществом париета по сравнению с другими ингибиторами протонной помпы (ИПП). Однако, для того чтобы установить, является ли цитопротективный эффект свойством только оригинального рабепразола или всех препаратов из группы ИПП при лечении пациентов с РЭ, требуется проведение дальнейших исследований. Между тем в экспериментах на животных при изучении действия омепразола, лансопризола и оригинального рабепразола цитопротективный эффект был подтвержден только у последнего [18].

На основании результатов исследования, недавно проведенного Yaron Niv и Ronnie Fass [19], высказано мнение, что у пациентов с ГЭРБ присутствие факторов

агрессии на слизистой оболочке пищевода стимулирует выработку секреторных муцинов (MUC5AC, MUC6 и MUC2) железами, расположенными в подслизистом слое стенки пищевода. Если эта защитная реакция адекватна, то пациенты могут длительное время находиться в состоянии ремиссии или имеющаяся у них НЭРБ будет протекать без осложнений. Однако преобладание агрессивного воздействия над протективными механизмами ведёт к развитию острого воспаления и повреждению целостности слизистой оболочки с формированием эрозий и язв, а в дальнейшем и к образованию цилиндрического эпителия (пищевода Баррета) кишечного типа (при преимущественном воздействии желчных кислот) и желудочного типа (при преимущественном воздействии соляной кислоты и пепсина). После стихания воспалительного процесса вновь возможно увеличение толщины слизистого слоя, что будет препятствовать дальнейшему перерождению пищевода Баррета в аденокарциному.

А.Н. van Rooy и соавт. [20] выявили более низкий уровень секреции муцинов (MUC1 и MUC4) у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ, чем у пациентов с НЭРБ и здоровых добровольцев. Однако уровень MUC3 и MUC5AC был повышен у больных с эрозивным эзофагитом, что совпадает с данными Yaron Niv и Ronnie Fass [19], согласно которым соляная кислота, пепсин и другие факторы агрессии, попадая на слизистую оболочку пищевода, стимулируют выработку секреторных муцинов, дающих цитопротективный эффект.

Представляет интерес работа T. Skoczylas и соавт. [17], в которой впервые в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном на людях, было продемонстрировано значительное (на 167%) достоверное увеличение секреции муцина слизистыми железами желудка на фоне 7-дневного лечения рабепразолом (париет) в дозе 20 мг/сут ($p<0,0001$). На

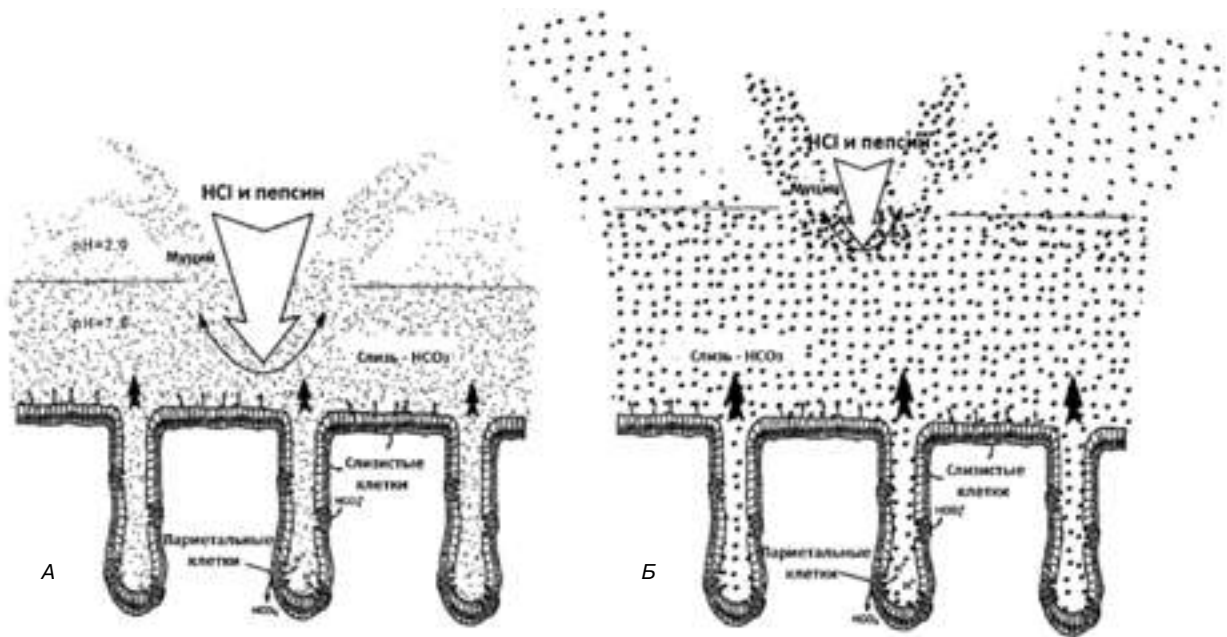


Рис. 2. Механизм цитопротективного действия рабепразола у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. А — секреция муцина железами желудка; Б — увеличение секреция муцина железами желудка на фоне 7-дневного лечения рабепразолом (адаптировано из Т. Skoczylas [17])

рис. 2 схематично представлен механизм цитопротективного действия оригинального рабепразола у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании, проведенном Т. Jaworski [12] на 21 здоровом добровольце (тест на *Helicobacter pylori* отрицательный), показано, что при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (напроксен по 500 мг/сут) совместно с плацебо в течение 7 дней снижается секреция муцина железами желудка на 39% по сравнению с базальным уровнем [53,1 (27,1–81,9) мг/ч и 86,9 (53,5–135) мг/ч; $p < 0,01$], а также уменьшается продукция слизи на 44% (188±16,8 и 333±27,1 мг/ч; $p < 0,001$).

Однако при совместном применении напроксена (500 мг) и париета (20 мг) убедительно доказано достоверное восстановление секреции как муцина, так и слизи. Продукция слизи железами желудка без стимуляции пентагастрином у здоровых добровольцев на фоне применения напроксена и рабепразола достоверно увеличилась на 47% (277±26,5 мг/ч) по сравнению с таковой при лечении напрок-

сеном и плацебо (188±16,8 мг/ч; $p < 0,01$), при стимуляции пентагастрином — на 22% (322±31,1 и 265±28,1 мг/ч соответственно). Продукция муцина в желудке без стимуляции пентагастрином у здоровых добровольцев на фоне применения напроксена и рабепразола достоверно увеличилась на 40% (75,8±8,97 мг/ч) по сравнению с таковой при лечении напроксеном и плацебо (54,1±5,99 мг/ч; $p = 0,05$), а при стимуляции пентагастрином — на 67% [75,3 (55,0–113) мг/ч и 45,0 (31,0–61,7) мг/ч; $p = 0,003$] (рис. 3) [12].

В заключение следует подчеркнуть, что все проявления кислотозависимых заболеваний возникают при нарушении равновесия между агрессивными факторами и факторами защиты слизистой оболочки с преобладанием факторов агрессии. В результате секреции соляной кислоты pH содержимого тела желудка в норме составляет 1,5–2,0, в противоположность этому pH содержимого пищевода равняется 6,0–8,0. При развитии ГЭР pH в дистальном отделе пищевода значительно смещается в сторону низких значений вслед-

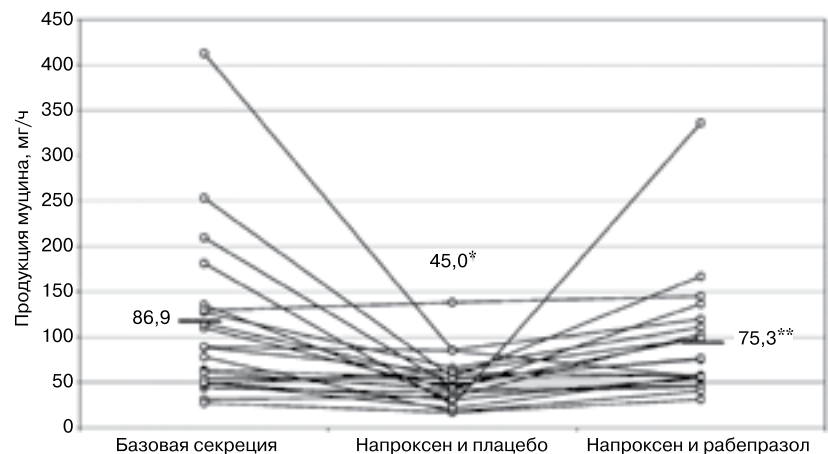


Рис. 3. Продукция муцина в желудке при стимуляции пентагастрином у здоровых добровольцев: базовая, на фоне применения напроксена и плацебо, напроксена и рабепразола (* $p = 0,003$ напроксен/плацебо против базовой, ** $p = 0,003$ напроксен/рабепразол против напроксен/плацебо)

стве заброса кислого содержимого желудка. Выделение соляной кислоты в просвет желудка неизбежно сопровождается обратной диффузией протонов по ионным каналам в слизистую оболочку, что строго зависит от концентрации соляной кислоты в полости желудка. Продолжительный контакт слизистой оболочки пищевода с кислым рефлюктом, содержащим пепсин, способствует развитию ее воспаления. Желчные кислоты и ферменты, входящие в состав содержимого двенадцатиперстной кишки, также способны оказывать сильное повреждающее воздействие на слизистую оболочку пищевода. При попадании этих веществ в желудок вследствие дуоденогастрального рефлюкса также может наблюдаться их ретроградное продвижение в пищевод (щелочной рефлюкс со смещением pH в сторону высоких значений) [3].

Улучшение результатов лечения больных возможно лишь в том случае, если будет учтен комплексный характер рефлюктата, досконально изучить который можно лишь с использованием 24-часовой рН-импедансометрии пищевода [1].

24-часовая рН-метрия желудка [8] — современный метод диагностики, являющийся «золотым стандартом» в обследовании пациентов с кислотозависимыми заболеваниями и входящий в стандарты оказания медицинской помощи больным гастроэнтерологического профиля (Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 773н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки»; Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 722н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни»).

Современные алгоритмы лечения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью должны включать такие лекарственные средства, которые способны регулировать все этапы механического и химического клиренса пищевода. Необходимо не только эффективно подавлять кислотообразование в желудке, но и способствовать усилению резистентности слизистой оболочки пищевода. Представленные данные свидетельствуют о том, что оригинальный рабепразол (париет) — не только эффективное антисекреторное лекарственное средство [2,10], но и препарат, оказывающий выраженное цитопротективное действие [12, 16–19], что является его несомненным преимуществом при выборе препарата из ряда ингибиторов протонной помпы при лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации по диагностике и лечению. — М., 2013. — 20 с.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике // Русск. мед. журн. Болезни органов пищеварения. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 43–48.
- Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические и фармакологические аспекты // Русск. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 4. — С. 200–205.
- Кузнецов С.Л., Мушкваров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология: Учебник для мед. вузов. — 2-е изд. — М.: МИА, 2012. — 630 с.
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебно-методическое пособие. — М.: ВУНЦМЗ РФ, 2000. — 48 с.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // Consilium medicum. — 2013. — Т. 15, № 8. — С. 30–34.
- Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — Т. XXII, № 2. — С. 14–21.
- Сторонова О.А., Трухманов А.С. Практическому врачу о продолжительной интрагастральной рН-метрии: Пособие для врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина. — М.: Медпрактика-М, 2012. — 16 с.
- Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2013. — Т. 23, № 5. — С. 4–10.
- Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Гастроэнтерология и гепатология: новости, мнения, обучение. — 2013. — № 1. — С. 2–9.
- Шерегова Е.Н. Влияние ингибиторов протонной помпы и блокаторов H₂-рецепторов гистамина на интрагастральный уровень pH у больных хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2008.
- Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50 — P. 357–365.
- Kao C.H., Ho Y.J., Chang Lai S.P., Liao K.K. Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis // Digestion. — 1999. — Vol. 60, N 3. — P. 191–195.
- Namiot Z., Sarosiek J., Marcinkiewicz M. et al. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis // Dig. Dis. Sci. — 1994. — Vol. 39. — P. 2523–2529.
- Sarosiek J.I., McCallum R.W. Mechanisms of oesophageal mucosal defence // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2000 Oct. — Vol. 14, N 5. — P. 701–717.
- Sarosiek I. et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol. 54. — P. 2137–2142.
- Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48. — P. 322–328.
- Takiuchi H., Asada S., Umegaki E., Tahashi Y., Ohshiba S. Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole and E-3810 on the gastric mucin. In: Proc. 10th World Congress of Gastroenterol. — Los Angeles, CA, 1994. — 1404 P.
- Yaron Niv, Ronnie Fass. The role of mucin in GERD and its complications // Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 9, N 1. — P. 55–59.
- Van Roon A.H. et al. Impact of gastroesophageal reflux on mucin mRNA expression in the esophageal mucosa // J. Gastrointest. Surg. — 2008. — Vol. 12. — P. 1331–1340.

Лечение микроскопического колита: фокус на будесонид

Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

Цель обзора. На основании данных литературы оценить эффективность и безопасность доступных методов лечения *микроскопического колита* (МК).

Основные положения. Основные цели лечения МК — индукция клинической ремиссии и улучшение или нормализация качества жизни пациента. Большинство методов лечения МК основаны на эмпирических подходах, тогда как доказательные методы терапии, базирующиеся на результатах крупных рандомизированных контролируемых исследований, единичны. В настоящее время топический глюкокортикоид будесонид является единственным препаратом с существенной доказательной базой эффективности при использовании его как с целью индукции ремиссии МК, так и для ее поддержания. Частота возникновения побочных эффектов при применении будесонида в рамках лечения МК минимальна. В случае непереносимости будесонида или отсутствия терапевтического ответа на его применение в клинической практике следует использовать эмпирически выработанные альтернативные методы лечения (лоперамид, месалазин, холестирамин и пр.).

Заключение. На основании доступных к настоящему времени данных литературы можно сделать вывод, что будесонид является единственным лекарственным средством, предназначенным для лечения МК, высокая эффективность и безопасность которого неоднократно доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: микроскопический колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, будесонид.

Microscopic colitis treatment: focus on budesonide

Yu.A. Kucheryavy, D.N. Andreyev

The aim of review. To estimate efficacy and safety of available methods of *microscopic colitis* (MC) treatment according to literature data.

Summary. Induction of clinical remission and improvement or normalization of quality of life of the patient are the main goals of MC treatment. The majority of MC treatment methods are based on empiric approach whereas the proved treatment methods are based on isolated large randomized controlled studies. Now topical glucocorticoid budesonide is a unique drug with essential evidential base at both MC remission induction, and for maintenance therapy. Frequency of budesonide side effects at MC treatment is minimal. In the case of budesonide intolerance or inefficacy in clinical practice empirically developed alternative treatment methods (loperamide, mesalazine, cholestyramin etc.) should be applied.

Conclusion. By the present time according to available literature data it is possible to conclude, that budesonide is the unique pharmaceutical for MC treatment with high efficacy and safety, repeatedly proved in randomized controlled studies.

Key words: microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, budesonide.

Введение

Согласно современным представлениям, *микроскопический колит* (МК) — это воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, характеризующееся хронической водянистой диареей, отсутствием макроскопических признаков поражения толстой кишки при наличии специфических патоморфологических изменений [1, 2]. В соответствии с гистологическими критериями выделяют две основные формы МК: *коллагенозный колит* (КК) и *лимфоцитарный колит* (ЛК) [3, 4]. Эпидемиологические данные за последние 10 лет свидетельствуют о повышении показателей заболеваемости и распространенности МК [5, 6]. В настоящее время распространенность МК составляет 103 случая на 100 000 населения, что сопоставимо с распространенностью других воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона [7]. МК чаще развивается у женщин, как правило, в возрасте более 50 лет [1, 3, 7]. Заболевание оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, что определяет актуальность своевременной диагностики и проведения оптимальной терапии.

Доминирующий патогномичный симптом МК — водянистая диарея. Несколько реже болезнь проявляется болевым абдоминальным синдромом и уменьшением массы тела [4, 8]. Диагностика МК основывается на результатах гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки — выявление изменений, характерных для КК и ЛК (табл. 1), в отсутствие каких-либо макроскопических изменений при выполнении эндоскопического исследования [1, 2, 4]. В рамках верификации диагноза необходимо исключить заболевания с похожей симптоматикой, в том числе инфекционные колиты, синдром раздраженного кишечника и глютеновую энтеропатию [2, 3, 9].

Основные цели лечения МК — индукция клинической ремиссии и улучшение или нормализация качества жизни пациента [1, 3, 4]. У части пациентов с МК возможна спонтанная ремиссия заболевания, особенно характерная для ЛК, однако существенная часть пациентов нуждаются в терапии [10]. Стоит отметить, что, несмотря на 30-летнюю историю изучения МК, к настоящему времени большинство методов лечения основаны на эмпирических подходах, тогда как методы терапии, базирующиеся на результатах крупных рандомизированных контролируемых исследований, единичны.

Лечение микроскопического колита с позиций доказательной медицины

В настоящее время топический глюкокортикоид будесонид («Буденофальк®», «Dr. Falk Pharma GmbH», Германия) является единственным препаратом с существенной доказательной базой эффективности при использовании его как с целью индукции ремиссии МК, так и для ее поддержания. Еще в конце 90-х годов прошлого столетия в первых пилотных исследованиях была доказана эффективность будесонида при лечении КК [11, 12]. К настоящему времени проведено 7 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [13–19] и несколько мета-анализов [20–23] с целью оценки эффективности будесонида при лечении как КК, так и ЛК.

Лечение коллагенозного колита. К настоящему времени наиболее крупным международным проспективным исследованием по оценке эффективности индукции ремиссии КК является многоцентровое исследование, проведенное S. Miehlke и соавт. [13], в котором была продемонстрирована высокая эффективность будесонида в индукции клинической ремиссии КК в сравнении с плаце-

бо. У 61% пациентов клиническая ремиссия сопровождалась разрешением гистологических признаков заболевания. Полученные данные соответствовали результатам двух других исследований, проведенных позднее в Бельгии и Дании (рис. 1) [14, 15]. На основании результатов этих исследований при проведении Кохрановского анализа эффективности лечения КК было установлено, что *отношение шансов* (ОШ) клинического ответа на лечение будесонидом оказалось чрезвычайно высоким — 12,3 [95% доверительный интервал 5,5–27,5; NNT (число пациентов, которых надо пролечить для получения результата у одного) — 2] [20]. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности будесонида в лечении КК.

Впоследствии был проведен *post-hoc*-анализ данных, полученных S. Miehlke и соавт. [24], для определения сроков клинического ответа на лечение будесонидом пациентов с КК. При анализе базы данных всех пациентов, у которых была достигнута клиническая ремиссия, индуцированная будесонидом ($n=39$), было отмечено, что у 59% из них клиническая ремиссия развилась через 2 нед терапии. Спустя 6 нед клиническая ремиссия отмечена у 84,6% пациентов. Результаты анализа доказывают, что примерно у $\frac{2}{3}$ пациентов, леченных будесонидом, клиническая ремиссия развивается быстро, а у 25% сроки развития ремиссии зависят от длительности терапии. Таким образом, начиная лечение будесонидом, мы должны предполагать, что его длительность составит не менее 2 нед (при полном купировании симптоматики за этот период времени) с возможной пролонгацией лечения препаратом в полной дозе до 6–8 нед (при частичном клиническом ответе на терапию).

Что касается развития рецидивов после окончания терапии (6–8 нед), то в популяции, исследованной S. Miehlke и соавт. [25], кумулятивная частота их возник-

Таблица 1. Гистологические критерии основных форм микроскопического колита

Критерии	КК	ЛК
Основной	• Утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (более 10 мкм)	• Увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов (более 20 на 100 эпителиоцитов)
Дополнительные	• Увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов (более 10%) • Дегенерация поверхностного эпителия • Увеличение содержания лимфоцитов и плазмочитов в собственной пластинке слизистой оболочки	• Дегенерация поверхностного эпителия • Увеличение содержания лимфоцитов и плазмочитов в собственной пластинке слизистой оболочки • Нормальное строение крипт

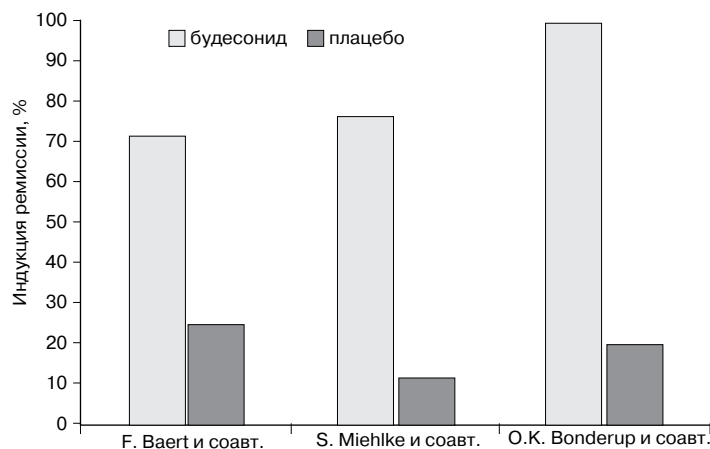


Рис. 1. Индукция ремиссии при лечении КК будесонидом в дозе 9 мг/сут в течение 6–8 нед [13–15]

новения составила 61%, период времени до развития рецидива равнялся в среднем 10 нед. Схожая частота рецидивов была выявлена и в исследованиях, проведенных F. Baert и соавт. [14], O.K. Bonderup и соавт. [15].

В более поздних исследованиях было показано, что длительная терапия будесонидом приводит к значительному снижению частоты рецидивов. S. Mielke и соавт. [16] провели многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое сравнительное исследование с целью оценки эффективности будесонида в дозе 6 мг/сут при длительном применении — в течение 6 мес. В исследование был включен 51 пациент. Через 6 мес частота достижения ремиссии при терапии будесонидом составила 74%, а в группе плацебо — 35%. Второе, практически идентичное по дизайну, исследование провели O.K. Bonderup и соавт. [17] в Дании

и получили аналогичные результаты. Согласно результатам сравнительного post-hoc-анализа этих двух исследований, ежедневный прием будесонида в дозе 6 мг/сут приводит к значительному удлинению периода времени до рецидива (146 дней по сравнению с 51 днем при лечении плацебо; рис. 2).

До сих пор четко не установлены факторы риска развития рецидива КК. В мультивариантном post-hoc-анализе рандомизированных исследований, проведенных в Германии и Дании [13, 15–17], было показано, что риск развития рецидива ассоциирован [26]:

- с длительностью анамнеза диареи (ОШ 3,56),
- с частотой дефекаций (ОШ 2,49),
- с толщиной отложений коллагена перед началом исследования (ОШ 2,67).

Эти данные позволяют предполагать, что своевременная диа-

гностика КК, адекватное лечение, приводящее к минимизации клинических проявлений заболевания, прямо определяют прогноз относительно возникновения рецидивов заболевания.

Лечение лимфоцитарного колита. Учитывая высокую эффективность будесонида при лечении КК, S. Mielke и соавт. [18] провели оценку эффективности и безопасности будесонида при лечении пациентов с ЛК в рамках рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, согласно результатам которого частота индукции клинической ремиссии при лечении будесонидом в течение 6 нед составила 81%, а в группе плацебо — 49% (рис. 3). Кумулятивная частота развития рецидивов у пациентов с ЛК в течение 8 нед после окончания приема будесонида составила 43%. Результаты этой работы были позже подтверждены в плацебоконтролируемом исследовании, выполненном D.S. Pardi и соавт. [19] в США, и в метаанализе, проведенном M.J. Stewart и соавт. [23], в котором были обобщены итоговые данные этих работ.

Стоит отметить, что в описанных выше исследованиях пациенты хорошо переносили терапию будесонидом, выраженных побочных эффектов у них не отмечено. Частота развития побочных эффектов при лечении будесонидом составила 5,3% и была незначительно выше, чем в группе плацебо (3,4%) [23]. Тем не менее, несмотря на хороший профиль безопасности будесонида, целесообразно

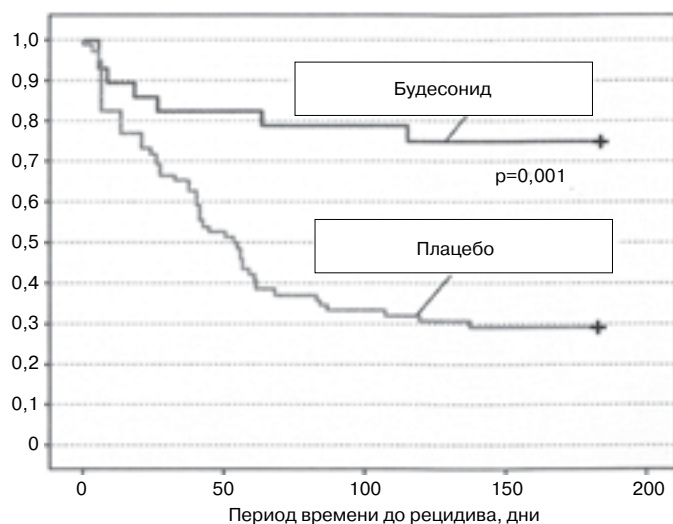


Рис. 2. Длительность ремиссии при лечении КК будесонидом в дозе 6 мг/сут в течение 6 мес [26]

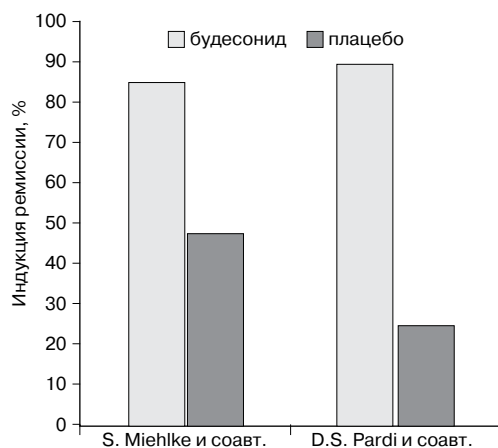


Рис. 3. Индукция ремиссии при лечении ЛК будесонидом в дозе 9 мг/сут в течение 6–8 нед [18, 19]

Таблица 2. Способы лечения больных с микроскопическим колитом, основанные на опыте эмпирического применения, неоднозначных или отрицательных результатах небольших исследований

Фармакологические
<ul style="list-style-type: none"> • Лоперамид • Месалазин, олсалазин • Холестирамин • Висмута субсалицилат • Экстракт <i>Boswellia serrata</i> • Пробиотики (<i>Lactobacillus</i>, <i>E. coli</i> штамм Nissle 1917) • Преднизолон • Антибиотики (метронидазол, тетрациклин) • Иммуносупрессоры (азатиоприн, метотрексат) • Октреотид • Инфликсимаб, адалимумаб
Хирургические
<ul style="list-style-type: none"> • Илеостомия • Колэктомия

применение препаратов кальция и витамина D при проведении длительных курсов терапии [1].

Эмпирические, недоказанные и малоэффективные методы лечения микроскопического колита

Ранее, помимо будесонида, для лечения пациентов с МК в клинической практике применяли широкий спектр лекарственных средств, часть из которых до сих пор используют интернисты (табл. 2). Тем не менее на сегодняшний день значение этих препаратов в терапии МК оценивают неоднозначно ввиду отсутствия существенной доказательной базы, основанной на результатах рандомизированных плацебоконтролируемых исследований.

Антидиарейные препараты, в частности лоперамид, часто используют при симптоматическом лечении МК. В ретроспективных исследованиях была показана эффективность лоперамида в дозе 2–16 мг/сут, однако стойкая клиническая ремиссия при его применении развивается редко [27, 28].

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), такие как месалазин, оказывают местное противовоспалительное действие, обусловленное ингибированием синтеза лейкотриенов и нейтрализацией свободных радикалов, индуцирующих усиление воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки. В рандомизированном исследовании с применением месалазина (800 мг 3 раза в сутки) и его сочетания с холестирамином (4 г/сут) в течение 6 мес индукция ремиссии была достигнута более чем у 80% больных КК и ЛК, при этом более эффективным оказалось сочетание месалазина с холестирамином [29]. Однако сложно дать оценку результатам этого исследования ввиду отсутствия в нем плацебоконтроля.

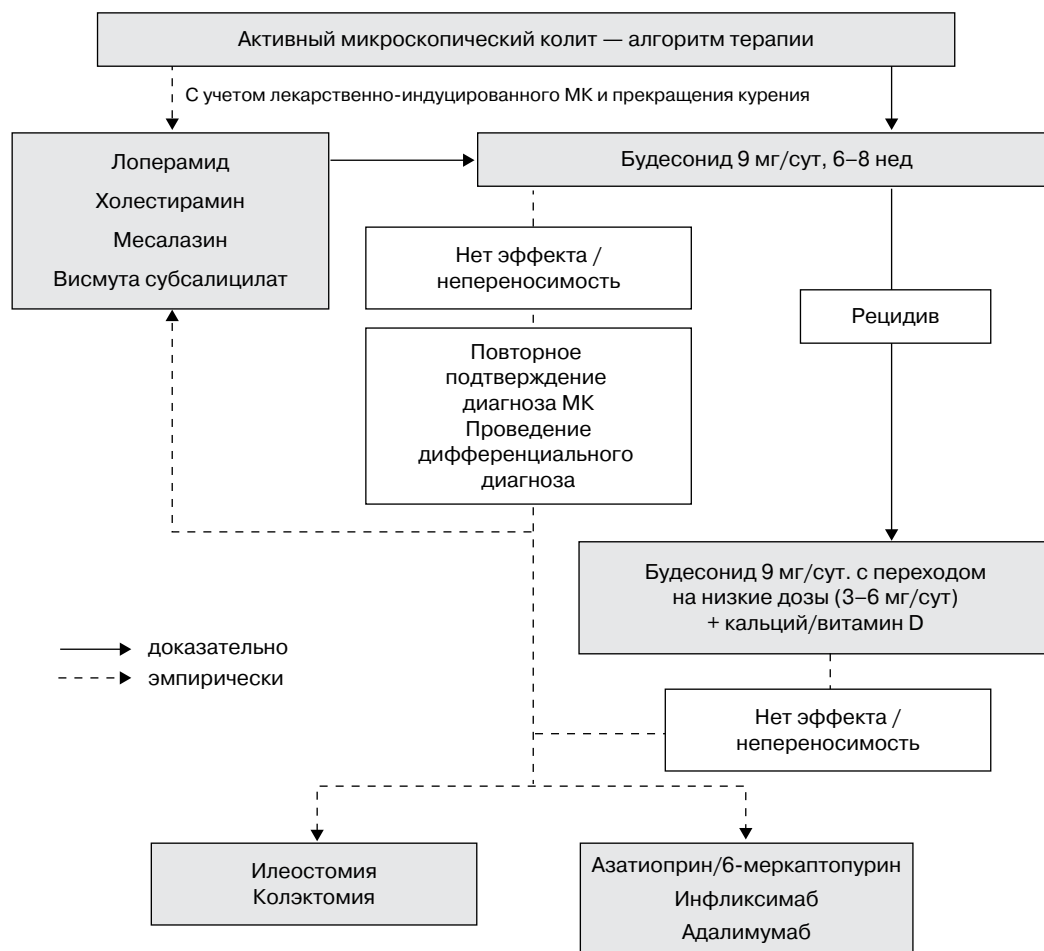


Рис. 4. Алгоритм лечения МК, предложенный EMCG [3]

Отдельно стоит отметить результаты недавно завершеного мультицентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного S. Miehlke и соавт. [30], в котором была выполнена сравнительная оценка эффективности месалазина (3 г/сут), будесонида (9 мг/сут) и плацебо при терапии КК в течение 8 нед. Индукция ремиссии при терапии будесонидом была достигнута у 80% пациентов, в то время как в группах месалазина и плацебо — лишь у 44 и 37,8% больных соответственно. Таким образом, целесообразность применения препаратов 5-АСК в качестве монотерапии МК вызывает сомнения.

Перспективы применения системных глюкокортикоидов (преднизолон) в терапии МК в настоящее время не рассматри-

вают. В единственном плацебоконтролируемом исследовании была доказана неэффективность преднизолон (40 мг/сут) при проведении терапии КК в течение 2 нед [31].

В небольшом плацебоконтролируемом исследовании установлена эффективность висмута субсалицилата при терапии МК [32]. Однако ввиду небольшой выборки пациентов и неполного опубликования результатов исследования оценить перспективы использования этого препарата не представляется возможным. Кроме того, во многих европейских странах применение соединений висмута запрещено в связи с его потенциальной токсичностью.

При использовании пробиотиков на основе *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB12

(AB-Cap-10) в течение 12 нед в рамках рандомизированного двойного слепого исследования не выявлено достоверных различий их эффективности с таковой плацебо [33]. Эффективность пробиотика на основе непатогенного штамма *Escherichia coli* Nissle 1917 при лечении пациентов с КК продемонстрирована в небольшом пилотном исследовании с участием 14 пациентов [34]. По окончании лечения, продолжительность которого составила 4–18 нед, у 9 (64%) пациентов наблюдался положительный клинический ответ: частота дефекации статистически достоверно снизилась с 7,6 до 3,7 в день. Тем не менее рандомизированные исследования с применением этого пробиотика в настоящее время не проводят.

Эффективность экстракта *Boswellia serrata* (босвеллия

пильчатая, или индийский ладан) при лечении пациентов с КК в случае достижения ремиссии лишь немного превышала эффективность плацебо (44 и 27%) [35].

В небольших сериях случаев была показана эффективность иммуносупрессоров, таких как азатиоприн и метотрексат, при лечении пациентов со стероидрезистентным и стероидзависимым КК [36, 37]. Аналогичные результаты были получены в случае применения инфликсимаба и адалимумаба при лечении пациентов с МК, резистентных к другим препаратам [38, 39]. Таким образом, несмотря на то что эффективность этих препаратов не подтверждена в контролируемых исследованиях, их целесообразно рассматривать

в качестве перспективных средств для лечения тяжелых стероидрезистентных форм МК.

В литературе описано несколько случаев успешного выполнения колэктомии или илеостомии пациентам с МК, не отвечающим на фармакотерапию [40, 41]. Однако, по нашему мнению, при форме МК, резистентной к фармакотерапии всех типов, эти методы лечения можно рассматривать только как «лечение отчаяния».

Заключение

Таким образом, на основании доступных к настоящему времени данных литературы можно сделать вывод, что будесонид —

единственный лекарственный препарат, предназначенный для лечения обеих форм МК, высокая эффективность и безопасность которого неоднократно доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях. Применение будесонида как препарата выбора для индукции и поддержания ремиссии при лечении больных с микроскопическим колитом предложено в рекомендациях *Европейской группы по изучению микроскопического колита* (EMCG) [3]. В случае непереносимости будесонида или отсутствия терапевтического ответа на его применение в клинической практике следует использовать эмпирически выработанные альтернативные методы лечения (рис. 4).

Список литературы

1. Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Микроскопический колит: Пособие для врачей. М.: Форте принт; 2014.
2. Ianiro G., Cammarota G., Valerio L., Annicchiarico B. E., Milani A., Siciliano M., Gasbarrini A. Microscopic colitis. *Wld J Gastroenterol* 2012; 18 (43):6206-15.
3. Münch A., Aust D., Bohr J., Bonderup O., Fernández-Bañares F., Hjortswang H., Madisch A., Munck L. K., Ström M., Tysk C., Miehke S. European Microscopic Colitis Group (EMCG). Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012; 6(9):932-45.
4. Tromm A. Microscopic colitis. Bremen: UNI-MED; 2012.
5. Gentile N. M., Khanna S., Loftus E. V. Jr., Smyrk T. C., Tremaine W. J., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Kammer P. P., Pardi D. S. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12 (5):838-42.
6. Vigen L., Olesen M., Benoni C., Sjöberg K. An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001-2010. *Wld J Gastroenterol* 2012; 18(22):2821-6.
7. Pardi D. S., Loftus E. V. Jr., Smyrk T. C., Kammer P. P., Tremaine W. J., Schleck C. D., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Melton L. J. 3rd, Sandborn W. J. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56:504-8.
8. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Галимова С. Ф., Юрманова Е. Н. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.*, 2006; 6:56-60.
9. Ingle S. B., Adgaonkar B. D., Ingle C. R. Microscopic colitis: Common cause of unexplained nonbloody diarrhea. *Wld J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(1):48-53.
10. Guslandi M. Microscopic colitis: a therapeutic challenge. *Wld J Gastroenterol* 2013; 19(23):3531-3.
11. Tromm A., Griga T., Mollmann H. W., May B., Müller K. M., Fisseler-Eckhoff A. Budesonide for the treatment of collagenous colitis: first results of a pilot trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1871-5.
12. Delarive J., Saraga E., Dorta G., Blum A. Budesonide in the treatment of collagenous colitis. *Digestion* 1998; 59:364-6.
13. Miehke S., Heymer P., Bethke B., Bastlein E., Meier E., Bartram H. P., Wilhelm G., Lehn N., Dorta G., Delarive J., Tromm A., Bayerdorffer E., Stolte M. Budesonide treatment for collagenous colitis — a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123:978-84.
14. Baert F., Schmit A., D'Haens G., Dedeurwaerdere F., Louis E., Cabooter M., De Vos M., Fontaine F., Naegels S., Schurmans P., Stals H., Geboes K., Rutgeerts P. Budesonide in collagenous colitis — a double-blind placebo-controlled trial with histological follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122:20-5.
15. Bonderup O. K., Hansen J. B., Birket-Smith L., Vester-gaard V., Teglbjaerg P. S., Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003; 52:248-51.
16. Miehke S., Madisch A., Bethke B., Morgner A., Kuhlisch E., Henker C., Vogel G., Andersen M., Meier E., Barrett G., Stolte M. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135:1510-6.
17. Bonderup O. K., Hansen J. B., Teglbjaerg P. S., Christensen L. A., Fallingborg J. F. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis — a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; 58:68-72.
18. Miehke S., Madisch A., Karimi D., Wonschik S., Kuhlisch E., Beckmann R., Morgner A., Mueller R., Greinwald R., Seitz G., Barrett G., Stolte M. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009; 136:2092-100.
19. Pardi D. S., Loftus E. V., Tremaine W. J., Sandborn W. J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of budesonide for the treatment of active lymphocytic colitis. *Gastroenterology* 2009; 136: A519.
20. Chande N., McDonald J. W., Macdonald J. K. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD003575. DOI: 10.1002/14651858.CD003575.pub5.
21. Chande N., McDonald J. W., Macdonald J. K. Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006096. DOI: 10.1002/14651858.CD006096.pub3.
22. Chande N., Macdonald J. K., McDonald J. W. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:235-41.
23. Stewart M. J., Seow C. H., Storr M. A. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:881-90.
24. Miehke S., Madisch A., Bethke B., Stolte M. Time to remission with budesonide

in collagenous colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1507-8.

25. Miehke S., Madisch A., Voss C., Morgner A., Heymer P., Kuhlisch E., Bethke B., Stolte M. Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1115-9.

26. Miehke S., Hansen I.B., Madisch A., Schwarz F., Kuhlisch E., Morgner A., Teglbjaerg P.S., Vieth M., Aust D., Bonderup O.K. Risk factors for symptom relapse in collagenous colitis after withdrawal of short-term budesonide therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(13):2763-7.

27. Olesen M., Eriksson S., Bohr J., Jarnerot G., Tysk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53:536-41.

28. Bohr J., Tysk C., Eriksson S., Abrahamsson H., Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39:846-51.

29. Calabrese C., Fabbri A., Areni A., Zahlane D., Scialpi C., Di Febo G. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:809-14.

30. Miehke S., Madisch A., Kupcinskis L., Petrauskas D., Böhm G., Marks H.J., Neumeyer M., Nathan T., Fernández-Bañares F., Greinwald R., Mohrbacher R., Vieth M.,

Bonderup O.K. BUC-60/COC Study Group. Budesonide is more effective than mesalazine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 146:1222-30.

31. Munck L.K., Kjeldsen J., Philipsen E., Fischer Hansen B. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:606-10.

32. Fine K.O.F., Lee E., Lafon G., Tanzi M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis. *Gastroenterology* 1999; 116:A880.

33. Wildt S., Munck L.K., Vinter-Jensen L., Hanse B.F., Nordgaard-Lassen I., Christensen S., Avnstroem S., Rasmussen S.N., Rumessen J.J. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:395-401.

34. Tromm A., Niewerth U., Khoury M., Bastlein E., Wilhelms G., Schulze J., Stolte M. The probiotic *E. coli* strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: first results of an open-label trial. *Z Gastroenterol* 2004; 42:365-9.

35. Madisch A., Miehke S., Eichele O., Mrwa J., Bethke B., Kuhlisch E., Bastlein E., Wilhelms G., Morgner A., Wigglinghaus B., Stolte M. *Boswellia serrata* extract for the

treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:1445-51.

36. Pardi D.S., Loftus E.V., Jr., Tremaine W.J., Sandborn W.J. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001; 120:1483-4.

37. Riddell I., Hillman L., Chiragakis L., Clarke A. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:1589-93.

38. Esteve M., Mahadevan U., Sainz E., Rodriguez E., Salas A., Fernández-Bañares F. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5:612-8.

39. Münch A., Ignatova S., Ström M. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47:59-63.

40. Jarnerot G., Tysk C., Bohr J., Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109:449-55.

41. Münch A., Soderholm J.D., Wallon C., Ost A., Olaison G., Ström M. Dynamics of mucosal permeability and inflammation in collagenous colitis before, during, and after loop ileostomy. *Gut* 2005; 54:1126-8.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А.П. Щёктова — **Клинико-лабораторные показатели и эндотелиальная дисфункция при заболеваниях печени, их диагностическая, прогностическая значимость и возможности использования для оценки эффективности терапии.**

A.P. Schyokotova — Clinical and laboratory parameters and endothelial dysfunction at liver diseases, their diagnostic, prognostic value and potential of application for treatment response rate rating

Цель исследования – оценить клинико-лабораторные показатели и функциональное состояние эндотелия, охарактеризовать клинико-патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение *эндотелиальной дисфункции (ЭД) при хроническом гепатите (ХГ), циррозе печени (ЦП) и желчнокаменной болезни (ЖКБ)*, а также возможности маркёров состояния эндотелия для оценки эффективности терапии.

В исследовании приняли участие 180 человек, которые были распределены на 3 группы: с ХГ ($n=100$), ЦП в исходе вирусного гепатита С ($n=50$) и ЖКБ ($n=30$). В соответствии с поставленными задачами при отборе пациентов в исследование учитывались следующие критерии: наличие названных заболеваний (ХГ и ЦП вирусной этиологии, ЖКБ), мужской и женский пол, возраст старше 20 лет, письменное информированное согласие на участие в исследовании. К критериям исключения отнесены несоответствие критериям включения, беременность, а также патологические состояния, сопровождающиеся выраженной ЭД – сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, аритмии, инсульты в анамнезе), сахарный диабет, бронхиальная астма, болезни почек, онкологическая патология.

Исследование имело параллельный дизайн, было простым, открытым, контролируемым. При формировании групп наблюдения использовался метод адаптивной рандомизации. Клиническое обследование включало опрос и осмотр по традиционной схеме с детали-

зацией жалоб гепатологического характера.

На первом этапе обследовано 180 больных хроническими диффузными заболеваниями печени. В группе ХГ по полу пациенты распределились следующим образом: мужчин – 58%, женщин – 42%, средний возраст составил $35,6 \pm 10,7$ года, в группе ЦП мужчин было 57%, женщин – 43%, средний возраст $54,5 \pm 11,7$ года, в группе ЖКБ все пациенты были женского пола, средний возраст $53,0 \pm 12,5$ года. Контрольная группа состояла из 34 практически здоровых лиц, не имевших в анамнезе заболеваний печени, женщин было 25, мужчин – 9, средний возраст $35,9 \pm 10,9$ года.

В работе использовались следующие методы: анализ первичной медицинской документации; сбор анамнеза, физикальное обследование; общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (функциональные печеночные тесты); определение серологических маркёров вирусных гепатитов методом *иммуноферментного анализа (ИФА)*; индикация HCV РНК, определение генотипа вируса, уровня вирусной нагрузки методом *полимеразной цепной реакции (ПЦР)*; ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, селезенки, портальной вены; сцинтиграфия печени, реогепаатография. Применялись также тесты оценки функционального состояния эндотелия, которые изучались в сыворотке крови методом ИФА: уровень общего оксида азота – с использованием набора SYSTEMS (США); эндотелина-1

– с помощью набора BIOMEDICA CRUPPE (США); васкулоэндотелиального фактора роста – с применением набора BIOSOURCE (США). Количественное определение функциональной активности фактора *Виллебранда (ФВ)* проводили на агрегометре 230 LA НПФ Биола (г. Москва) с использованием набора для фирмы НПО «Ренам» (г. Москва). Подсчитывали количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови по методу Hladovec, 1978 [Петрищев Н.Н., 2001].

Оценка выраженности фиброза печени проводилась путем определения гиалуроновой кислоты в сыворотке крови методом ИФА.

Выполнялось также исследование параметров неспецифического иммунитета: *моноцитарного хемоатрактантного белка-1 (МХБ-1)* методом ИФА с использованием набора Вектор-Бест (г. Новосибирск) и показателей фагоцитоза – фагоцитарной активности лейкоцитов, абсолютного фагоцитоза, фагоцитарного индекса (Карпищенко А.И., 2002).

Исследование агрегационной способности тромбоцитов с агонистами – ристоцетином, адезиндифосфатом и коллагеном осуществлялось на агрегометре 230 LA НПФ Биола (г. Москва) с применением набора для фирмы НПО «Ренам» (г. Москва).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983) и анкета А.М. Вейна («Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений», заполняемый обследуемым) использовалась для объективизации психовегетативно-

го статуса при гепатобилиарной патологии.

Исследование полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) проводилось на приборе ДТ96 методом ПЦР с помощью набора «ДНК-технология» (г. Москва).

Для реализации цели второго этапа в группе больных ХГ С были выделены две подгруппы, сопоставимые по полу и возрасту: основная в составе 20 больных и подгруппа сравнения из 20 человек. Пациентам основной подгруппы проводилась комбинированная противовирусная терапия препаратом реферон в дозе 3 млн МЕ в сутки через день в сочетании с препаратом рибавирин в дозе 800–1200 мг/кг в сутки. Длительность лечения составила 24–48 нед. Пациенты подгруппы сравнения получали симптоматическую терапию (дезинтоксикационную в виде внутривенных вливаний 5%-глюкозы с добавлением аскорбиновой кислоты, мезим-форте 1 табл. 3 раза в день) и гептрал 1 табл. 3 раза в день. Длительность лечения составляла 3–4 нед. Пациентам с ЦП ($n=30$) проводили синдромную дезинтоксикационную терапию (внутривенные вливания 5%-глюкозы с добавлением аскорбиновой кислоты), назначали ферментные препараты и гепатопротекторы. Оценка показателей функционального состояния эндотелия в динамике в группах наблюдения проводилась через 1 мес после начала лечения. У пациентов с ЖКБ ($n=15$) оценивали маркёры ЭД через 3 нед после холецистэктомии.

Выявлено, что у больных с заболеваниями печени наряду с клинико-лабораторными признаками, включающими изменения функциональных печеночных проб, биохимических маркёров фиброза, неспецифического иммунного ответа, психовегетативного статуса, кровообращения в печени имеет место дисфункция эндотелия. Признаки поражения эндотелия проявляются в виде формирования специфического синдрома эндотелиальных нарушений (снижение выработки оксида азота, увеличение синтеза эндотелина-1, повыше-

ние десквамации эндотелия, увеличение выработки васкулоэндотелиального фактора роста и ФВ).

Эндотелиальные нарушения вносят вклад в клинику, патогенез и прогрессирование заболеваний печени за счет расстройства кровообращения в печени, ремоделирования сосудистой системы за счет неоангиогенеза и стимуляции фиброза. Синдром поражения эндотелия характеризуется нарушением кровенаполнения печени с увеличением индекса объема жидкости в печеночных синусоидах при ХГ и псевдонормализацией его при формировании ЦП.

Максимально выраженные признаки дисфункции эндотелия наблюдаются при ЦП, умеренные – при ХГ, минимальные – у пациентов с ЖКБ. При хронических диффузных заболеваниях печени степень поражения эндотелия не зависит от возраста и пола больных.

Параметры неспецифического иммунитета могут использоваться для оценки выраженности воспалительного процесса при хронических заболеваниях печени. Определение МХБ-1 позволяет косвенно оценить активность воспалительного процесса: уровень последнего повышается при ХГ, а при формировании ЦП, когда преобладают процессы фиброобразования, он снижается до показателей у здоровых лиц, демонстрируя достоверные взаимосвязи с маркёрами фиброза.

При гепатобилиарной патологии имеются признаки психовегетативных нарушений: при ХГ и ЦП тревога и депрессия выражены умеренно, при ЖКБ – значительно, у пациентов с ЦП – максимально.

Маркёры ЭД при заболеваниях печени демонстрируют достоверную взаимосвязь с выраженностью клинико-биохимических синдромов цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, мезенхимально-воспалительного синдрома, а также с нарушениями тромбоцитарного гемостаза, выраженностью фиброза, неспецифического воспалительного ответа, психовегетативного синдрома и уровнем вирусной нагрузки.

Методы комплексной оценки функционального состояния эндо-

телия обладают высокой диагностической чувствительностью, специфичностью и позволяют дифференцировать степень тяжести эндотелиальных нарушений при ХГ и ЦП. Показатели состояния эндотелия в качестве тестов стратификации гепатита и цирроза демонстрируют эффективность, сопоставимую с глюкуроновой кислотой: оксид азота – 85%, эндотелин-1 – 85%, десквамированные эндотелиоциты – 83%, васкулоэндотелиальный фактор роста – 85%, ФВ – 70%.

Выявленные генетические особенности полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота в виде увеличения аллеля риска T (G894T) подтверждают предрасположенность к нарушению выработки оксида азота в эндотелии при ХГ и ЦП.

Комбинированная противовирусная терапия рефероном в сочетании с рибавирином у больных ХГ С через 1 мес от ее начала приводит к значительному уменьшению эндотелиальных нарушений. Синдромная терапия при ХГ не ведет к существенному уменьшению эндотелиальной дисфункции, при ЦП сопровождается частичной коррекцией дисфункции эндотелия. Холецистэктомия при ЖКБ сопровождается ухудшением состояния эндотелия в послеоперационном периоде.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный консультант: заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **А.В. Туев**.

Дата защиты: 09.10.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Школа клинициста

Мужчина 18 лет при обследовании по направлению военкомата предъявляет жалобы на чувство дискомфорта и тянущую боль в правой подвздошной и околопупочной области, не связанную с приемом пищи, кашицеобразный стул 3–4 раза в сутки. Указанные симптомы беспокоят пациента в течение 5 мес, их начало он связывает с перенесенной стрессовой ситуацией. Показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах нормы, при УЗИ органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопии патологии не обнаружено. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный, в копрограмме повышено содержание переваренных мышечных волокон. Выполнена колоноскопия: толстая кишка осмотрена до восходящего отдела ободочной кишки, патологических изменений не обнаружено. Диагностирован синдром раздраженной кишки.

Назначено лечение адсорбирующими средствами и спазмолитиками в комбинации с физиотерапией. Пациент отметил уменьшение боли и урежение частоты стула до 1–2 раз в сутки, однако по настоянию родственников направлен на дообследование.

Вопрос 1

Какое заболевание следует в первую очередь исключить у этого пациента?

- А) Лактазная недостаточность
- Б) Лимфома тонкой кишки
- В) Болезнь Уиппла
- Г) Болезнь Крона
- Д) Целиакия

Ответ Г

В специализированном колопроктологическом стационаре выполнена повторная колоноскопия. Из-за анатомических особенностей провести аппарат за баугиниеву заслонку не удалось. Принято решение выполнить капсульную энтероскопию (рисунок на 1-й стороне обложки).

Вопрос 2

Какие патологические изменения выявлены при капсульной энтероскопии?

Стриктура подвздошной кишки; язвы, покрытые фибрином; перилульцерозное воспаление.

Вопрос 3

Расположите осложнения болезни Крона в порядке убывания частоты.

- А) Перфорация кишки
- Б) Стриктура
- В) Абсцедирование
- Г) Массивное кровотечение
- Д) Токсическая дилатация кишки

Ответ

Б, В, Г, А, Д

Вопрос 4

Развитие какого осложнения со стороны желчевыводящих путей можно ожидать у пациента с болезнью Крона?

Нарушение всасывания желчных солей в результате воспаления или резекции сегмента тонкой кишки приводит к изменениям в пуле желчных кислот и формированию холестериновых конкрементов в желчном пузыре. Желчные камни обнаруживаются у 15–30% больных с локализацией процесса в тонкой кишке.

Подготовил доктор медицинских наук **А.О. Буверов**