ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
EXPERIMENTAL & CLINICAL GASTROENTEROLOGY

март 2018
№3 выпуск 151

Научное Общество Гастроэнтерологов России

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал для специалистов в области гастроэнтерологии и других смежных нозологий.
Журнал посвящен научным проблемам гастроэнтерологии, включая вопросы экспериментальной и клинической гастроэнтерологии, научные обзоры и лекции для практикующих врачей, случаи из клинической практики, а также информацию о последних научных форумах в России и за рубежом по основным проблемам гастроэнтерологии.
Scientific-and-practical peered reviewed medical journal.

Расширенная редколлегия:
Абдулганиева Д. И. (Казань),
Абдулхаков Р. А. (Казань),
Алексеенко С. А. (Владивосток),
Алиева Э. И. (Москва),
Ахмедов В. А. (Омск),
Бордин Д. С. (Москва),
Бурдули Н. М. (Владикавказ),
Бурков С. Г. (Москва),
Бутов М. А. (Рязань),
Вахрушев Я. М. (Ижевск),
Губергриц Н. Б. (Донецк, Украина),
Джулай Г. С. (Тверь),
Добрица В. П. (Санкт-Петербург),
Еремина Е. Ю. (Саранск),
Ефремов Л. И. (Москва),
Звенигородская Л. А. (Москва),
Звягинцева Т. Д. (Харьков, Украина),
Иваников И. О. (Москва),
Исаков В. А. (Москва),
Каримов М. М. (Ташкент, Узбекистан),
Касьяненко В. И. (Москва)
Кашин С. В. (Ярославль),
Королев М. П. (Санкт-Петербург),
Коротько Г. Ф. (Краснодар),
Корочанская Н. В. (Краснодар),
Курилович С. А. (Новосибирск),
Ливзан М. А. (Омск),
Лоранская И. Д. (Москва),
Миллер Д. А. (Тверь),
Неронов В. А. (Москва),
Нечаева Г. И. (Новосибирск),
Никитин И. Г. (Москва),
Орешко Л. С. (Санкт-Петербург),
Пальцев А. И. (Новосибирск),
Рустамова М. Т. (Узбекистан)
Сайфутдинов Р. Г. (Казань),
Сарсенбаева А. С. (Челябинск),
Селиверстов П. В. к.м.н. (Санкт Петербург),
Симаненков В. И. (Санкт-Петербург),
Скипенко О. Г. (Москва),
Ткачев А. В. (Ростов на Дону),
Трухан Д. И. (Омск),
Федоров Е. Д. (Москва),
Фирсова Л. Д. (Москва),
Цуканов В. В. (Красноярск),
Чернин В. В. (Тверь)

Extended editorial board:
D. I. Abdulganieva (Kazan),
R. A. Abdulhakov (Kazan),
V. N. Ahmedov (Omsk),
S. A. Alexeenko (Vladivostok),
E. I. Aliyeva (Moscow),
D. S. Bordin (Moscow),
N. M. Burduli (Vladikavkaz),
S. G. Burkov (Moscow),
M. A. Butov (Ryazan),
Y. M. Vakhroushev (Izhevsk),
N. B. Gubergrits (Donetsk, Ukraine),
G. S. Dzhoulai (Tver),
V. P. Dobritsa (St. Petersburg),
E. Y. Eremina (Saransk),
L. I. Efremov (Moscow),
L. A. Zvenigorodskaya (Moscow),
T. D. Zvyagintseva (Kharkov, Ukraine),
I. O. Ivanikov (Moscow)
V. A. Isakov (Moscow)
M. M. Karimov (Tashkent, Uzbekistan)
V. I. Kasyanenko (Moscow),
S. V. Kashin (Yaroslavl),
M. P. Korolev (St. Petersburg),
G. F. Korot'ko (Krasnodar),
N. V. Korochanskaya (Krasnodar),
S. A. Kurilovich (Novosibirsk),
M. A. Livzan (Omsk),
I. D. Loranskaya (Moscow),
D. A. Miller (Tver),
V. A. Neronov (Moscow),
G. I. Nechayev (Novosibirsk),
I. G. Nikitin (Moscow),
L. S. Oreshko (St. Petersburg),
A. I. Paltsev (Novosibirsk),
M. T. Rustamov (Uzbekistan),
R. G. Saifutdinov (Kazan),
A. S. Sarsenbayeva (Chelyabinsk),
P. V. Seliverstov Ph.D. (Saint Petersburg),
V. I. Simanenkov (St. Petersburg),
O. G. Skipenko (Moscow),
A. V. Tkachev (Rostov-on-Don),
D. I. Trukhan (Omsk),
E. D. Fedorov (Moscow),
L. D. Firsova (Moscow),
V. V. Tsukanov (Krasnoyarsk),
V. V. Chernin (Tver)

Главный редактор
Лазебник Л. Б. — д-р мед. наук, проф.
Научные редакторы:
Ардатская М. Д. — д-р мед. наук, проф., Ситкин С. И. — д-р мед. наук
Заведующий редакционно-издательским отделом
Мажуга П. А.

Заместитель главного редактора:
Ткаченко Е. И. — д-р мед. наук, проф.
Выпускающий редактор:
Стефанюк О. В.
Ответственный секретарь:
Левченко С. В. — канд. мед. наук

Члены редколлегии:
Белова Г. В. д-р мед. наук, проф. (Москва), Барановский А. Ю. д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Белоусова Е. А. д-р мед. наук, проф. (Москва), Голованова Е. В. д-р мед. наук, проф. (Москва), Гриневич В. Б. д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Голофеевский В. Ю. д-р мед. наук, проф (Санкт-Петербург), Деровс А., д-р. мед. наук (Рига, Латвия), Думитраску Д., проф. (Клуж, Румыния), Жуховицкий В. Г. д-р мед. наук, проф. (Москва), Казюлин А. Н., д-р мед. наук, проф. (Москва), Козлова И. В. д-р мед. наук, проф. (Саратов), Комиссаренко И. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Костюченко Л. Н., д-р мед. наук, проф. (Москва), Лычкова А. Э., д-р мед. наук (Москва), Лунделл Л., проф. (Стокгольм, Швеция), Маев И. В., д-р мед. наук, проф., Член-корр. РАН (Москва), Максимов В. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Мальфертайнер П., проф. (Магдебург, Германия), Мартынов А. И., д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва), Минушкин О. Н., д-р мед. наук, проф. (Москва), Крстич М., проф. (Белград, Сербия), Осипенко М. Ф., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск), Пасечников В. Д., д-р мед. наук, проф. (Ставрополь), Пейра Д., проф. (Вирджиния, США), Подымова С. Д., д-р мед. наук, проф. (Москва), Радченко В. Г., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Рустамов М. Н., д-р мед. наук, проф. (Минск), Сагынбаева В. Э., канд. мед. наук, доцент (Москва), Самсонов А. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Титгат Г., проф. (Амстердам, Нидерланды), Трубицина И. Е., д-р мед. наук (Москва), Тарасова Л. В., д-р мед. наук, проф. (Чебоксары), Успенский Ю. П. д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Хавкин А. И., д-р мед. наук, проф. (Москва), Халиф И. Л., д-р мед. наук, проф. (Москва), Харитонова Л. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Хлынова О. В. д-р мед. наук, проф., Член-корр. РАН (Пермь), Хольт П., д-р мед. наук, проф. (Нью Йорк, США), Хомерики С. Г., д-р мед. наук, проф. (Москва), Чернышев А. Л. д-р мед. наук, проф. (Москва), Щеголев А. А. д.м.н., проф. (Москва), Щербаков П. Л. д-р мед. наук, проф. (Москва), Эрдес С. И., д-р мед. наук, проф. (Москва), Яковенко Э. П. д-р мед. наук, проф. (Москва)

Editor–in–Chief
Prof. L. B. Lazebnik, PhD. MD
Scientific Editors:
M. D. Ardatskaya, PhD. MD, S. I. Sitkin MD.
Head of the publishing department
P.A. Mazhuga

Deputy Editor–in–Chief
E. I. Tkachenko, PhD. MD
Publishing Editor:
O. V. Stefanyuk
Executive secretary:
S. V. Levchenko, MD.

Members of Editorial Board:
G. V. Belova Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), A. Baranowski Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), E. A. Belousova, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), E. V. Golovanova, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), V. B. Hrynevych, Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), V. Y. Golofeevsky, Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), A. Derovs, Dr. Med. Sciences (Riga, Latvia), D. Dumitrascu PhD. MD, (Cluj, Romania), Zhukhovitskiy V.G. Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), A. N. Kazyulin, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), I. V. Kozlova Dr. Med Sciences, Prof. (Saratov), I. A. Komissarenko, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), L. N. Kostyuchenko, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), M. Krstic PhD. MD, (Belgrade, Serbia), L. Lundell PhD. MD, (Stockholm, Sweden), A. E. Lychkova, Dr. Med. Sciences (Moscow), I. V. Maev, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Professor, MD (Moscow), V. A. Maksimov, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), P. Malfertheiner PhD. MD, (Magdeburg, Germany), A. I. Martynov, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), O. N. Minushkin, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), M. F. Osipenko, Dr. Med. Sciences, Prof. (Novosibirsk), V. D. Pasechnikov, Dr. Med. Sciences, Prof. (Stavropol), D. Peura PhD. MD, (Virginia, USA), S. D. Podymova, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), V. G. Radchenko, Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), M. N. Rustamov, Dr. Med. Sciences, Prof. (Minsk, Belorussia), V. E. Sagynbaeva, Dr. Med. Sciences, Associate Prof. (Moscow), A. A. Samsonov, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), A. A. Schegolev (Moscow), G. Titgat PhD. MD, (Amsterdam, Netherlands), I. E. Trubitsina, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), L. V. Tarasova, Dr. Med. Sciences, Prof. (Cheboksary), Uspenskiy Yu.P. Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), A. I. Khavkin, Dr. Med. Sciences (Moscow), I. L. Khalif, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), L. A. Kharitonova, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Khlynova O.V. Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Professor, MD (Perm), P. Holt PhD. MD, (New York, USA), S. G. Khomeriki, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), A. L. Chernyshev, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), P. L. Shcherbakov Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), S. I. Erdes, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), E. P. Yakovenko, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow)

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК.
Журнал включен в Реферативный журнал, Базы данных ВИНИТИ
Входит в единую реферативную базу данных Scopus (www.scopus.com)
Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по пе- риодическим и продолжающимся изданиям "Ulrich's Periodicals Directory"
Содержания всех номеров размещены на сайте журнала: www.nogr.org
Полный текст статей — на сайте Научной электронной библиотеки: www.elibrary.ru
Адрес редакции: Москва, Китайгородский проезд, дом 7, Консультативно-диагностический центр (КДЦ) ГНИИЦ профилактической медицины Минздрава России.
2 этаж, 603 кабинет
E-mail: ECGarticle@gmail.com, cholerez@mail.ru
Тел.: +7 (917) 561 9505
КАК ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ?
Уполномоченное агентство подписки —
АРПК ИД «Экономическая газета» —
«Пресса России» Тел.: +7 (495) 1527463, alt@ekonomika.ru
Индекс подписки 42372
Индекс Роспечати: 47230
По телефону: +7 (917) 561 9505
Бланк подписки вы можете найти на стр. …
Анонс изданий и подписка:
www.nogr.org

Оригинал-макет, дизайн, финобеспечение издания, печать, распространение:
ООО «Глобал Медиа технологии»
Тел: +7 (917) 561 9505
Верстальщик Д. Жаровский
Корректор Л. Зелексон
Формат 60×90/8 Format 60×90/8
Печать офсетная. Бумага офсетная. Тираж 2500 экз. Издается:
12 выпусков в год.
Publisher: Global Media Technologies Gmbh.
"Experimental and Clinical Gastroenterology" Journal
"Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologia"
12 issues per year
(ISSN 1682-8658)
Design Dmitry Zharovskiy
Proofreader L. Zelekson
Customer service e-mail: journal@cniig.ru,
Tel.: +7 (917) 561 9505
С требованиями к подаваемым для публикации материалам можно ознакомиться на стр. …
Требования для авторов статей:
http://www.nogr.org/zhurnal-eikg/dlya-avtorov/123-pravilo-podachi-stati.html
Для удобства статью можно подать on-line:
http://www.nogr.org/podat-statyu.html

Óважаемые коллеги!

Мартовский выпуск нашего журнала за 2018 год посвящен заболеваниям верхних отделов пищеварительного тракта и поджелудочной железы и открывается публикацией «Рекомендаций по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами», составленными группой экспертов и утвержденными XVII Съездом Научного общества гастроэнтерологов в мае 2017 года и XII Национальным конгрессом терапевтов в ноябре 2017 г.

Подготовке этого документа предшествовала большая работа, в том числе и на международном уровне

Ежегодно более 30 миллионов человек во всем мире используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). для устранения или профилактики болевого синдрома различного генеза, повышенной температуры и воспаления. Широкая доступность этого класса препаратов привела к росту случаев неблагоприятных побочных эффектов. Преобладающими побочными эффектами при приеме НПВП являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поэтому как никогда актуальными являются вопросы профилактики и лечения этих осложнений.

Естественным продолжением этого документа является предлагаемая профессором Л. Б. Лазебником и профессором, эндоскопистом Г. В. Беловой «Систематизирующая классификация мультифокальных поражений пищеварительной трубки нестероидными противовоспалительными или антиромботическими препаратами», которую для краткости авторы предлагают называть «Московской». Эта классификация позволяет унифицировать и объективизировать представления врача, в том числе и в динамике, о характере мультифокальных повреждений слизистой пищеварительной трубки на всем ее протяжении, развивающихся в результате повреждающего действия нестероидных противовоспалительных и антитромботических препаратов. При подготовке был использован как собственный опыт, так и опыт зарубежных коллег в виде информационных ресурсов *PubMed*, *Cochrane Library*, *MDConsult*, *DynaMed*, *Google Scholar*, и систему поиска *TRIP Database*, являющихся на сегодняшний день самыми полными по охвату общедоступными системами мета-поиска, имеющими развитую систему сортировки научных и нормативных документов.

Далее статья В. А. Осадчего и соавт (Тверь) представляет результаты изучения особенностей острых гастродуоденальных эрозий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Выявлена прямая корреляция между тяжестью ХСН и выраженностью поражения гастродуоденальной зоны, патогенетически обусловленной нарушениями микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

М. Н. Приходько, Л. О. Приходько, Е. П. Колеватых, С. В. Иконников, Ж. Г. Симонова из Кировского ГМУ оценили антибиотикочувствительность штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных от больных с гастродуоденальной патологией и сопутствующей стабильной стенокардией. У почти половины этих больных выявлена резистентность штаммов H.pylori к метронидазолу, а использование бактериологического метода определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам позволило повысить эффективность проводимой эрадикационной терапии.

Профессор В. В. Чернин (Тверь) представляет собственное видение патогенеза хронического эзофагита, связанного с нарушением действия и взаимодействия регуляторных систем организма на клеточном, межклеточном, органном, межорганном и системном уровнях, приводящих к снижению многоуровневых механизмов защиты и развитию морфофункциональных изменений в пищеводе.

Группа тверских ученых под руководством профессора Г. С. Джулай, изучив распространенность признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) во взрослой популяции больных ГЭРБ, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР), показала, что в 45,7% случаев ГЭРБ протекает на фоне высокой частоты фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ. Висцеральные проявления (ГПОД, недостаточность кардии, аномалии формы желчного пузыря и др.) при высокой частоте фенотипических признаков могут выступать предикторами развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР.

Иммунологи Матвеева Л. В., Капкаева Р. Х., Чудайкин А. Н. и Мишанина Л. С. из Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарёва показали, что количество

TNF-α в сыворотке крови, определяемое при иммуно-лабораторной оценке, коррелирует со стадией атрофии, степенью воспаления, обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori*, тяжестью ульцерозного процесса и стадией опухолевого роста.

Следуя рекомендациям тверской гастроэнтерологической школы, Фомина Л. А. предлагает включать в комплекс терапии симптоматических гастродуоденальных язв, ассоциированных с НПВС, блокаторы медленных кальциевых каналов, поскольку эти состояния сопровождаются повышением уровня кальция сыворотки крови, отражающим дисфункцию кальцийрегулирующей системы.

Телесманич Н. Р., Коновальчик М. А., Микашинович З. И., Криволапова Э. Г. из Ростовского государственного медицинского университета пришли к заключению, что у лиц с различными группами крови и исходным уровнем глюкозы наблюдаются индивидуальные реакции индукции IgE к инсулину.

В разделе хирургической гастроэнтерологии Дунаевская С. С. Антюфриева Д. А. (Красноярск) представили результаты собственного исследования у 223 больных по развитию осложнений острого некротизирующего панкреатита в зависимости от локализации и объёма поражения.

Работа Л. П. Котельниковой, С. А. Плаксина, Л. И. Фаршатовой, И. Г. Бурнышева и П. Л. Кудрявцева из Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е. А. Вагнера также посвящена осложненным формам панкреатита и оценивает возможности компьютерной томографии в диагностике внутренних панкреатических свищей, а также целесообразность выполнения внутреннего дренирования при выявлении дефектов главного панкреатического протока.

Фундаментальный обзор, составленный группой специалистов под руководством Б. А. Шендерова (Москва-Санкт-Петербург), посвящен новейшим приемам поддержания и восстановления микробной экологии человека- использованию метабиотиков, являющихся структурными компонентами пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической микробиоты.

Обзор международных источников о взаимосвязи между потреблением кофе и чая с риском развития рака поджелудочной железы представила И. Н. Григорьева (Новосибирск).

Еремина Е. Ю. (Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва) суммировала современные данные о распространенности, клинике, особенностях диагностики, дифференциальной диагностики и лечения панкреатита у беременных.

Продолжая тему заболеваний желудочно-кишечного тракта во время беременности, Пальгова Л. К. и соавт. из Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта (Санкт-Петербург) представили аналитический обзор актуальных клинических рекомендаций по диагностике, ведению и лечению заболеваний печени у беременных.

Наши постоянные авторы раздела «История медицины» Кутя С. А., Николаева Н. Г., Мороз Г. А. (Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь) предложили вниманию читателей авторский перевод с латыни переписки Иоганна Георга Вирсунга (1589–1643 гг.) со своим учителем Жаном Риоланом-младшим (1580–1657 гг.), опубликованной им в последнем в своем труде «Opuscula anatomica nova» (1649). касательно анатомии и функции ductus pancreaticus.

Из переписки видно, что оба исследователя были очень далеки от правильного понимания функции открытого Вирсунгом образования. Первым же, кто заговорил о роли жидкости, содержащейся в главном панкреатическом протоке, был известнейший нидерландский врач и ученый Франциск Сильвий (1614–1672), выдвинувший это предположение в 1659 году.

Завершается номер информацией о выездном Пленуме Научного общества гастроэнтерологов России (г. Пермь, 3 марта 2018 г.) «Лекарственные поражения печени. Особенности патологии органов пищеварения у женщин».

Уважаемые читатели, мы надеемся, что наш журнал интересен и полезен для вас и приглашаем вас в число наших авторов.

Главный редактор ЭиКГ, Президент Научного общества гастроэнтерологов России, Вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, профессор Л. Лазебник

Протокол № 1, Приложение 1

Президент НОГР
д.м.н., проф. Л.Б. Лазебник

УТВЕРЖДЕНЫ
XVIII Съездом НОГР
Москва, 22–24 ноября 2017 г.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЭЗОФАГО-ГАСТРО-ЭНТЕРО-КОЛОПАТИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (НПВП)

Экспертная группа:

Лазебник Л. Б.[1], Голованова Е. В.[1], Алексеенко С. А.[2], Бакулина Н. В.[3], Барановский А. Ю.[4], Белова Г. В.[5], Бордин Д. С.[6], Вьючнова Е. С.[1], Гайдукова И. З.[7], Гимаева З. Ф.[8], Кашкина Е. И.[7], Козлова И. В.[7], Кокорин В. А.9, Лапина Е. Д.[1], Ли Е. Д.[5], Мигуськина Е. И.[10], Мирончев О. В.[11], Онучина Е. В.[12], Охлобыстин А. В.[13], Пасечников В. Д.[14], Пахомова И. Г.[3], Позднякова О. Ю.[14], Путинцева И. В.[15], Сарсенбаева А. С.[16], Свиридова Т. Н.[17], Симаненков В. И.[3], Симонова Ж. Г.[18], Ситкин С. И.[3], Ткаченко Е. И.[3], Туркина С. В.[19], Хабарова Ю. А.[20], Шевяков М. А.[3], Яковенко Э. П.[9], Яковлев А. А.[21], Янковая Т. Н.[22]

1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» (МГМСУ) Минздрава Росси (Москва, Россия)
2 Дальневосточный государственный медицинский университет (ДВГМУ)
3 ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
4 Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия)
5 Многопрофильный медицинский центр Центрального Банка Российской Федерации (Москва, Россия)
6 Московский клинический научный центр (МКНЦ) (Москва, Россия)
7 ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия) БОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Уфа, Россия)
8 Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)
9 Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия)
10 Государственная Новосибирская областная клиническая больница (Новосибирск, Россия)
11 Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия)
12 Иркутская государственная академия последипломного образования (Иркутск, Россия)
13 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)
14 Ставропольский государственный медицинский университет
15 Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ (Красноярск, Россия)
16 Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Челябинск, Россия)
17 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Воронеж, Россия)
18 Кировский государственный медицинский университет Минздрава России (Киров, Россия)
19 Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия)
20 ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» (Архангельск, Россия)
21 Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия)
22 ГОУ ВПО СГМА Росздрава (Смоленск, Россия)

АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ НАЗВАНИЯ СТАТЬИ

Lazebnik L. B.[1], Golovanova E. V.[1], Alekseenko S. A.[2], Bakulina N. V.[3], Baranovsky A. Yu.[4], Belova G. V.[5], Bordin D. S.[6], Vyupkina E. S.[1], Gaidukova I. Z.[7], Gimaeva Z. F.[8], Kashkina E. I.[7], Kozlova I. V.[7], Kokorin V. A.[9], Lapina E. D.[1], Lee E. D.[5], Miguskina E. I.[10], Mironchev O. V.[11], Onuchina E. V.[12], Okhlobystin A. V.[13], Pasechnikov V. D.[14], Pakhomova I. G.[3], Pozdnyakova O. Yu.[14], Putintseva I. V.[15], Sarsenbaeva A. S.[16], Sviridova T. N.[17], Simanenkov V. I.[3], Simonova Zh.G.[18], Sitkin S. I.[3,] Tkachenko E. I.[3], Turkina S. V.[19], Khabarova Yu.A.[20], Shevyakov M. A.[3], Yakovenko E. P.[9], Yakovlev A. A.[21], Yankovaya T. N.[22]

1 State budgetary institution of high professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)
2 Far-Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)
3 State Medical University named after I. I. Mechnikov of Russian Federation Ministry of Public Health (St. Petersburg, Russia)
4 Scientifi c and clinical center of gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg state University (St. Petersburg, Russia)
5 Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of the Russian Federation (Moscow, Russia)
6 Moscow Clinical and Research Center (Moscow, Russia)
7 Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of Ministry of Healthcare of Russian Federation (Saratov, Russia)
8 Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)
9 Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) (Moscow, Russia)
10 State Novosibirsk Regional Clinical Hospital (Novosibirsk, Russia)
11 Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
12 Irkutsk State Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia)
13 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
14 Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
15 Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia)
16 State educational institution of higher professional education «Chelyabinsk State Medical Academy of Federal Agency of Health Care and Social Development» (Chelyabinsk, Russia)
17 Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko (Voronezh, Russia)
18 Kirov state medical university under the Ministry of Health of the Russian Federation (Kirov, Russia)
19 Federal State Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation" (VolgSMU) (Volgograd, Russia)
20 Northern State Medical University (Arhangelsk, Russia)
21 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)
22 Smolensk state medical university (Smolensk, Russia)

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., Бакулина Н. В., Барановский А. Ю., Белова Г. В., Бордин Д. С., Вьючнова Е. С., Гайдукова И. З., Гимаева З. Ф., Кашкина Е. И., Козлова И. В., Кокорин В. А.9, Лапина Е. Д., Ли Е. Д., Мигуськина Е. И., Мирончев О. В., Онучина Е. В., Охлобыстин А. В., Пасечников В. Д., Пахомова И. Г., Позднякова О. Ю., Путинцева И. В., Сарсенбаева А. С., Свиридова Т. Н., Симаненков В. И., Симонова Ж. Г., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Туркина С. В., Хабарова Ю. А., Шевяков М. А., Яковенко Э. П., Яковлев А. А., Янковая Т. Н. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., Bakulina N. V., Baranovsky A. Yu., Belova G. V., Bordin D. S., Vyupkina E. S., Gaidukova I. Z., Gimaeva Z. F., Kashkina E. I., Kozlova I. V., Kokorin V. A., Lapina E. D., Lee E. D., Miguskina E. I., Mironchev O. V., Onuchina E. V., Okhlobystin A. V., Pasechnikov V. D., Pakhomova I. G., Pozdnyakova O. Yu., Putintseva I. V., Sarsenbaea A. S., Sviridova T. N., Simanenkov V. I., Simonova Zh.G., Sitkin S. I. Tkachenko E. I., Turkina S. V., Khabarova Yu.A., Shevyakov M. A., Yakovenko E. P., Yakovlev A. A., Yankovaya T. N. АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ НАЗВАНИЯ СТАТЬИ. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, антитромботические препараты, безрецептурные препараты, гастроэнтеропатия, гастроэнтеропротекторные средства, ингибиторы протонной помпы, простагландин Е2, Н2-блокаторы гистаминовых рецепторов

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, антитромботические препараты, безрецептурные препараты, гастроэнтеропатия, гастроэнтеропротекторные средства, ингибиторы протонной помпы, простагландин Е2, Н2-блокаторы гистаминовых рецепторов

Введение

Более 30 миллионов человек во всем мире ежегодно используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). для устранения или профилактики болевого синдрома различного генеза или с иной целью [1, 2] НПВП получили широкое распространение благодаря своей доступности: препараты этого класса отпускаются как по рецепту, так и без него (БРФ) [3].

Несмотря на доказанную эффективность НПВП для устранения боли, повышенной температуры и воспаления, зачастую их применение связано с некоторыми неблагоприятными побочными эффектами [1].

Преобладающими побочными эффектами при приеме НПВП являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2].

Ежегодно только в США 100000 пациентов госпитализируются и не менее 16000 пациентов умирают вследствие осложнений со стороны ЖКТ, связанных с применением НПВП [4].

НПВП-индуцированная гастроэнтеропатия развивается при приеме такой дозы препарата, которая ингибирует выработку простагландинов и усиливает перистальтику желудка, вызывая увеличение проницаемости слизистой оболочки, инфильтрацию нейтрофилами и образование свободных радикалов, что в конечном счете приводит к поражению слизистой пищеварительного канала [5]. Такие факторы риска, как пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний (например, анамнестическая язвенная или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктура пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, сердечно-сосудистые заболевания), длительное применение НПВП, инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), табакокурение и хронический алкоголизм, а также одновременное применение нескольких лекарственных препаратов (например, антиагрегантов, кортикостероидов), повышают вероятность НПВП-индуцированного поражения слизистой ЖКТ [2, 6, 7].

В течение десятилетий НПВП остаются препаратами первой линии для лечения боли и воспаления различного генеза, поэтому полный отказ от применения этих препаратов сложно осуществить на практике, в особенности у пациентов с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Поэтому практикующий врач должен проявлять осмотрительность при назначении НПВП для обеспечения максимальных преимуществ лечения и минимизации побочных эффектов. Врач любой специальности (участковый врач-терапевт, врач общей практики и др.) может существенно ослабить риск развития НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии, грамотно оценивая исходное состояние пациента, наличие явных или скрытых факторов риска, рекомендуя не применять самостоятельно безрецептурные НПВП, назначая по показаниям селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в качестве препаратов первой линии и комбинируя НПВП с гастропротекторным средством (ГПС) [1, 2, 5].

К настоящему периоду уже имеется целый ряд разработанных профессиональными сообществами международных и национальных рекомендаций, используемых практическими врачами для профилактики и лечения, НПВП- индуцированных осложнений со стороны ЖКТ [6–12].

При составлении настоящих Национальных рекомендаций авторы взяли за основу основные утверждения международного соглашения по профилактике, ранней диагностике и лечению НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии, имевшего место 1–4 декабря 2016 г в г. Дубай (Объединенные Арабские Эмираты) в рамках Международного конгресса специалистов по заболеваниям ЖКТ Gastrosphere 2.0, проводимого совместно с международной организацией – «Инициатива здорового желудка – Healthy Stomach Initiative (HIS)» (проф. P. Malferthainer).

Цель и методология

На основе современных литературных данных и лечебных подходов, основанных на доказательствах, а также опыта реальной клинической практики, была предпринята попытка разработать клиническое руководство по профилактике и лечению осложнений со стороны органов пищеварения, связанных с применением НПВП.

Комиссия под председательством профессора Richard H. Hunt* состояла из двенадцати ведущих гастроэнтерологов из Канады, Бельгии, России, Индии, Румынии, Украины, ЮАР, Казахстана, Беларуси, Узбекистана и Мьянмы.

Российская Федерация была представлена делегацией Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР).

Для определения уровня согласованности, силы доказательства и достижения консенсуса, относящегося к каждому утверждению, был использован модифицированный Дельфийский процесс голосования, согласно которому в голосовании приняли участие более 30 представителей национальных профессиональных сообществ. Достигнутые соглашения в форме утверждений составили содержание документа по НПВП-индуцированной гастропатии (международное наименование «International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Gastropathy – ICON-G.») [82].

Было решено также, что принятые положения после адаптации и обсуждения в национальных профессиональных сообществах и адаптации к национальному опыту и потребностям будут использоваться практикующими врачами в целях профилактики, выявления и лечения НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии.

* Richard H. Hunt – Professor Emeritus, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

Для достижения этой цели совещание рекомендовало всем принимавшим в нем участие профессиональным сообществам из различных стран принять эти решения в качестве национальных рекомендаций.

Этот взятый за основу и адаптированный к российским условиям документ прошел первое обсуждение на 19-м Славяно-Балтийском гастроэнтерологическом форме и 17-съезде Научного общества гастроэнтерологов России 15 мая 2017 г. в г. Санкт-Петербурге.

Голосование группой указанных выше экспертов было проведено также по Дельфийскому протоколу,

С учетом внесенных поправок и дополнений «Рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)» был рекомендованы в качестве рабочего документа.

Повторное публичное обсуждение «Рекомендаций…» было проведено на XII Национальном конгрессе терапевтов 23 ноября и одновременно на 18-м съезде Научного общества гастроэнтерологов России 2017 г. в Москве и после внесения логистических уточнений, корректорской и редакторской правки «Рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)» были приняты в качестве национальных.

Было также принято решение о проведении работы по их расширению для возможности более широкого использования в различных клинических ситуациях.

Положения рекомендаций

Положение 1:

Длительное применение НПВП повышает риск развития эзофаго-гастро-энтеро- колопатии.

Обоснование:

По результатам многочисленных патологоанатомических исследований, среди применявших НПВП пациентов наибольшее количество поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (12-ти п.к.) наблюдалось у тех, кто принимал НПВП более 6 месяцев [13].

По результатам исследования EVIDENCE (крупнейшее проспективное исследование лечения пациентов с применением НПВП в Европе в условиях реальной клинической практики), повышенный риск со стороны ЖКТ связан с пожилым возрастом(60 лет и старше), пептической(–ими) язвой(–ами) или сопутствующей терапией (стероиды, антикоагулянты)в анамнезе, а также применением НПВП с целью лечения ревматических заболеваний (n=4144). Распространенность неосложнённых НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий составляет 18,5 на 100 человеко-лет, а осложнённых составила 0,7 на 100 человеко-лет. Также было обнаружено, что у пациентов из группы высокого риска гастроэнтеропатии наблюдаются чаще даже при сопутствующем применении ингибиторов протонной помпы (ИПП) [14].

Согласно результатам гнездового исследования методом случай-контроль для пациентов, принимающих НПВП в настоящее время, риск развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ оказался в 3,7 раза выше (доверительный интервал [ДИ] 95%: 3,1 4,3) по сравнению с пациентами, не принимающими НПВП, а для больных, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2, риск выше в 2,6 раза (ДИ 95%: 1,9 3,6) [15].

Аналогичные результаты были получены в нескольких мета-анализах, выполненных с 1991 по 2004 г.: относительный риск (ОР) развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП, был в 3–4 раза выше по сравнению с больными, не принимающими НПВП [16].

Шестилетний анализ 933 больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ выявил, что у 74,5% имелась гастропатия и диспепсия, у 12% колопатия, у 7% энтеропатия и у 6,5% НПВП-индуцированный эзофагит. Многие больные с преимущественными поражениями кишечника имели также характерные для НПВП-гастропатии диспепсии [39].

Таким образом, длительное лечение НПВП у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА), остеоартроз (ОА) и др., часто связано с повышенным риском эзофаго-гастро-энтеро-колопатий.

Положение 2:

Все лекарственные формы НПВП, независимо от способа введения препарата, могут повышать риск развития НПВП-индуцированной эзофаго-гастро-энтеро-колопатии.

Обоснование:

Несмотря на то, что НПВП для местного применения более безопасны, чем НПВП перорального приема (меньше серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ), нежелательные явления наблюдались у 17,5% использующих пластыри и мази пациентов.

Было показано, что НПВП при местном применении у пяти больных усилили действие варфарина, а у одного больного развилось желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) [17].

Результаты проведенного для сравнения профиля безопасности мета-анализа различных типов НПВП, подтвердили, что ОР варьирует в зависимости от лекарственной формы, однако любые НПВП, независимо от типа и состава, могли привести к нежелательным явлениям. Наиболее низкий ОР наблюдался при применении ацеклофенака, целекоксиба и ибупрофена, а наиболее высокий при применении пироксикама, кеторолака и азапропазона. При этом было выявлено, что рофекоксиб,

сулиндак, мелоксикам, нимесулид, кетопрофен, теноксикам, напроксен, индометацин и дифлунисал демонстрируют средний уровень риска [18].

Некоторые новые лекарственные формулы НПВП более безопасны по сравнению с традиционными формами.

Так, согласно мета-анализу рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), содержащий молекулу донатора оксида азота (NO) амтолметингуацил (АМГ) – представитель нового класса НПВП, обладает мукопротективными свойствами и представляет собой эффективный противовоспалительный препарат с улучшенным профилем переносимости со стороны ЖКТ со значительно более низкой вероятностью развития гастроэнтеропатий. При эндоскопии желудка повреждений слизистой ЖКТ при приеме традиционных НПВП (27,6%) были выше, чем при применении АМГ (21,4%; p <0,05). Аналогичным образом, частота пептических язв желудка и/или 12-типерстной кишки в группе получавших НПВП была выше (14,2%), чем у больных, получавших АМГ (4,3%; p <0,05) [19].

Для проведения кратковременного обезболивания у послеоперационных пациентов кеторолак является предпочтительным лекарственным препаратом.

Согласно результатам проспективного РКИ, совместное введение морфина и кеторолака в низких дозах повышает уровень аналгезии, при этом не увеличивая частоты развития НПВП-индуцированных побочных эффектов [20].

Положение 3:

К наиболее распространенным немодифицируемым факторам риска развития НПВП-гастроэнтеропатии относятся возраст (дети или лица старше 60 лет, более склонные к колопатям), пептическая язва и связанные с ней осложнения и желудочно-кишечные кровотечения любого генеза в анамнезе.

Обоснование:

Пожилой возраст является одним из основных факторов развития неблагоприятных осложнений со стороны ЖКТ, связанных с приемом НПВП.

В большинстве исследований термин «преклонный возраст» использовался по отношению к людям старше 60 лет. Согласно результатам масштабного проспективного многоцентрового исследования с участием пациентов с ревматоидным артритом (РА) (N=2747), к основным факторам риска серьезных гастроэнтероколопатий и госпитализации относились пожилой возраст, НПВП-ассоциированная язва и ее осложнения в анамнезе, применение кортикостероидов, старческая астения и хрупкость. В рамках этого исследования общая частота госпитализаций по поводу серьезных гастроэнтеропатий составляла 1,58%, риск смерти в связи с осложнениями со стороны ЖКТ во время приема НПВП у пациентов с ревматоидным артритом составил 0,19% [21].

Другое независимое исследование показало, что возраст (>60 лет), наличие осложнений со стороны ЖКТ в анамнезе, сопутствующий прием кортикостероидов в первые три месяца приема НПВП, также повышают ОР серьезных гастроэнтеропатий [22].

Для оценки значимости факторов риска у 8843 пациентов с РА, принимающих НПВП в течение длительного времени, была изучены результаты семи эпидемиологических исследований по риску развития осложнений со стороны органов пищеварения, индуцированных НПВП. Риск серьезных гастроэнтеропатий удваивается при наличии любого из следующих факторов: любое заболевание органов пищеварения в анамнезе (в т.ч. и пептическая язва), одновременное применение НПВП и глюкокортикоидов (ГКС), а также ограничение физической активности, обусловленное тяжелой степенью артрита.

Одновременное применение нескольких лекарственных препаратов, смена НПВП, а также применение высоких доз НПВП повышают риск как минимум в шесть раз, причем возраст свыше 65 лет и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе повышают риск в 2–3 раза. Наличие нескольких факторов риска повышает частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ во время применения НПВП [23].

Подобные осложнения известны и педиатрической практике. Согласно результатам ретроспективного исследования (N=51), в результате ненадлежащего применения НПВП у 62% детей развились желудочно-кишечные кровотечения и эндоскопически подтвержденные поражения желудка, из них у 33% поражения двенадцатиперстной кишки, у 15% – поражения пищевода. 6% детей потребовалась эндоскопическая гемостатическая терапия.

Данные результаты вызывают серьезную озабоченность, т.к. подтверждаю, что дети также являются группой риска развития НПВП-гастроэнтеропатий [24].

Положение 4:

К модифицируемым факторам риска НПВП-гастроэнтеропатии относится одновременный прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и/или других НПВП с системными кортикостероидами, а также антитромботическими препаратами (антиагрегантами и антикоагулянтами), или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Обоснование:

Согласно результатам мета-анализа, при долгосрочной терапии ацетилсалициловой кислотой желудочно-кишечные кровотечения наблюдались у 2,47% больных, и только у 1,42%, принимавших плацебо (отношение шансов 1,68; ДИ 95%: 1,511,88) [25, 26].

Согласно результатам многоцентрового клинического исследования (n=187), у пациентов,

принимающих низкие дозы аспирина (НДА) в течение длительного времени, частота развития язв составила 10,7%, эрозий – 63,1%. При последующем 3-месячном наблюдении (n=113) частота развития язв составила 7,1%, эрозий– 60,2% [27].

Мета-анализ двойных слепых РКИ указал на наличие повышенного риска ЖКК и перфорации при применении системных кортикостероидов по сравнению с плацебо. По результатам 159 исследований (n=33253) кортикостероиды повышали риск желудочно-кишечного кровотечения или перфорации на 40% (ОШ 1,43, ДИ 95% от 1,22 до 1,66) [28].

Применение двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у больных, перенесших острый коронарный синдром и/или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) повышает риск развития ЖКК. Комбинация аспирина с клопидогрелом ассоциирована с меньшей частотой ЖКК, по сравнению с комбинацией аспирина и тикагрелора или прасугрела [75, 76].

Прием ацетилсалициловой кислоты и/или других НПВП с антагонистами витамина К (АВК) или новыми (прямыми) оральными антикоагулянтами (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий также повышает риск развития ЖКК. По сравнению с варфарином апиксабан обладает сопоставимым профилем безопасности с точки зрения развития ЖКК, в то время как прием дабигатрана или ривароксабана ассоциирован с большим риском ЖКК [77–79].

Прямые сравнительные рандомизированные исследования частоты ЖКК между различными НОАК не проводились.

Было установлено, что при совместном применении НПВП и СИОЗС последние способны подавлять их метаболизм, соответственно повышая их концентрацию в крови, провоцируя более сильное кровотечение за счет нарушения гемостаза. Коэффициент риска кровотечения в верхних отделах ЖКТ, обусловленного совместным применением НПВП и СИОЗС, составлял от 3,3 до15,6, а общий коэффициент риска нежелательных явлений со стороны ЖКТ составлял 12,4, что значительно выше, чем суммарный риск, связанный с применением каждого препарата по отдельности [30].

Положение 5:

Инфекция *H. pylori* достоверно повышает риск развития НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии.

Обоснование:

Инфицированность *H. pylori*, наряду с применением НПВП, относится к известным факторам риска, вызывающим повреждение слизистой оболочки желудка и 12-ти п.к. Известно, что *H. pylori* вызывает экспрессию ЦОГ-2 в слизистой оболочке желудка и может приводить к иммуносупрессии [31].

Ретроспективное исследование с участием 245 пациентов, постоянно принимающих НПВП или НДА (75–325 мг) в течение как минимум 3 месяцев, показало, что наличие инфекции *H. pylori* усиливает тяжесть повреждения слизистой оболочки желудка. При проведении ЭГДС было обнаружено, что у пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка или с её атрофией закрытого типа средний балл по модифицированной шкале Ланца (МШЛ) был выше (2,3 и 1,6 соответственно; p=0,093), чем у больных без атрофии. При этом доля больных с баллом по МШЛ ≥4 была существенно выше в группе лиц, инфицированных *H. pylori,* в сравнении с *H. pylori*-негативными пациентами (43% и 24% соответственно; p=0,043). Кроме того, было обнаружено, что наличие инфекции *H. pylori* было в значимой степени связано с серьезными НПВП-индуцированными повреждениями слизистой оболочки желудка (ОШ, 2,0; ДИ 95%, 1,23,5) [32].

У инфицированных *H. Pylori* больных при приеме НПВП чаще наблюдаются повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а не желудка. Так, через 4 месяца приема НПВП-индуцированная язва 12-ти п.к. была диагностирована у 36,8% пациентов, инфицированных *H. pylori*, и только у 3% при отсутствии *H. pylori* ($p < 0,05$) [33, 34].

Положение 6:

a) Следует назначать НПВП только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо.
b) Врачам, принявшим решение о назначении больному НПВП, предварительно до назначения данных препаратов следует тщательно проанализировать все факторы риска развития эзофаго-гастро-энтеро-колопатии, имеющиеся у конкретного пациента.

Обоснование:

Обсервационное исследование по лечению остеоартроза в Канаде (CANOAR) с самостоятельными отчетами исследователей показало, что повышение информированности врачей о связи возраста пациентов и НПВП-повреждениями ЖКТ, способствует более правильному назначению традиционных НПВП, селективного ингибитора ЦОГ-2 и глюкокортикоидов [35, 36].

Одно из РКИ оценивало эффективность применения программы обучения врачей алгоритмам лечения остеоартроза у пожилых пациентов, которым рекомендуется по возможности избегать применения НПВП. Программа обучения позволила достичь умеренного снижения частоты применения НПВП у пожилых пациентов, не проживающих в доме престарелых, без нежелательной замены другими лекарственными препаратами или заметного ухудшения симптомов со стороны костно-мышечной системы, однако несмотря на то, что парацетамол назначался значительно чаще, суммарная эффективность его оказалась слабее на 7% (n=209, ДИ 95%, 3–11%), что было обусловлено в том числе и уменьшением сроков (дней) его применения [37].

Проведенное в Корее обсервационное исследование у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, указало на недооценку врачами значения индивидуальных факторов риска. Так, только 51% пациентов принимали селективный ингибитор ЦОГ-2 вместо традиционного НПВП, несмотря на то,

что эти больные по шкале SCORE были отнесены к группе повышенного или очень высокого риска развития осложнений со стороны ЖКТ, а у остальных пациентов факторы риска осложнений со стороны ЖКТ вообще игнорировались [38].

Врачи разных специальностей перед назначением НПВП недостаточно часто проводят эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ. Так, ревматологи назначали ЭГДС в 18% случаев лицам до 50 лет и только в 9% – пожилым, кардиологи предварительно обследовали 18% (в 2 раза чаще лиц старшего возраста в сравнении с молодыми), ортопеды и неврологи назначали предварительную эндоскопию лишь 3–4% больных [39].

Положение 7:

Врачам общей практики, участковым терапевтам, врачам других специальностей с целью раннего выявления желудочно-кишечного кровотечения и/или других побочных эффектов со стороны ЖКТ, следует осуществлять регулярный персонифицированный мониторинг пациентов, длительно принимающих НПВП (с обязательным учетом различных факторов риска, характера сопутствующих заболеваний, синхронно назначаемых лекарственных препаратов).

Обоснование:

Scarpignato и соавт. (2016 г.), справедливо считают, что врач не должен назначать НПВП до изучения анамнеза и проведения объективного исследования, оценивающих риски, характерные для конкретного пациента, и преимущества терапии НПВП. Кроме того, при наличии факторов риска для ЖКТ или сердечно-сосудистой системы следует в самом начале терапии применять соответствующие методы профилактики (выбор в пользу селективных ингибиторов ЦОГ-2, назначение ИПП или мукопротекторов) и регулярно проводить оценку соблюдения режима лечения, особенно у пациентов с высокой степенью риска [40].

Положение 8:

Врач обязан предупредить пациента о недопустимости самостоятельного курсового приема НПВП и необходимости регулярного медицинского наблюдения, особенно для лиц, принимающих НПВП в течение долгого времени и/или в высоких дозах.

Обоснование:

По мнению объединенной группы экспертов Испанских научных обществ – Ревматологического, Ассоциации гастроэнтерологов и Кардиологического, риск развития осложнений со стороны ЖКТ повышается при постоянном приеме высоких доз НПВП. Не рекомендуется принимать 2 или более НПВП одновременно, так как при их совместном использовании эффективность не повышается, зато токсическое действие резко усиливается [41].

В проведенном Koffeman A. R. и соавт. перекрестном исследовании была изучена распространенность применения безрецептурных НПВП у 118 пациентов без выявленных факторов риска осложнений от приема НПВП, а также у 264 пациентов с высоким риском развития серьезных побочных эффектов. Выявлено, что около 20% пациентов в общей выборке и более 30% пациентов в выборке с высоким риском принимали безрецептурные НПВП более 7 дней. Препараты принимались в дозировке, превышающей рекомендуемую ежедневную максимальную дозу на 9% в общей выборке и на 3%- в выборке высокого риска [3].

Положение 9:

Клиническими признаками НПВП- эзофагопатии являются жжение в пищеводе, боль и затруднение при глотании, НПВП-гастропатии- диспептические расстройства (тошнота, рвота, метеоризм, нарушения стула) и абдоминальный болевой синдром.

Основными клиническими проявлениями НПВП-энтероколопатии являются железодефицитная анемия, гипопротеинемия и гипоальбуминемия, связанная с экссудацией белка (мальабсорбция), наличие измененной крови в кале при отсутствии поражения верхних отделов ЖКТ.

Иногда эта патология может дебютировать осложнениями: перфорацией тонкой кишки, профузным кишечным кровотечением или тонкокишечной непроходимостью, связанной с формированием постязвенных стриктур.

Нередко отсутствует всякая симптоматика, кроме анемии и слабости, т.к. сами по себе НПВП обладают противоболевым эффектом.

Обоснование:

Возникновение клинических симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, таких как диспепсия (тошнота, рвота, метеоризм, нарушения стула) и абдоминальный болевой синдром, наблюдается примерно у 40% пациентов, принимающих НПВП. У 50–60% пациентов, принимающих НПВП, осложнения со стороны ЖКТ могут быть клинически бессимптомными [42]. Нередко НПВП-индуцированные поражения органов пищеварения носят мультифокальный характер с соответствующей симптоматикой со стороны пищевода. желудка, тонкой и толстой кишок [39].

Эти данные диктуют необходимость тщательного мониторинга пациентов, принимающих НПВП, особенно при наличии факторов риска, включая исследование уровня гемоглобина в периферической крови, наличия крови в кале или в рвотных массах и эндоскопическое исследование всех отделов пищеварительного тракта.

Положение 10:

Для ранней диагностики НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии врачу следует использовать тщательный сбор анамнеза и лабораторно-инструментальные исследования.

Обоснование:

Стандартные методы диагностики НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии включают выявление клинико-лабораторных признаков (диспепсия, абдоминальный болевой синдром, признаки кровопотери из ЖКТ в виде анемии со снижением гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht), положительная реакция на кровь в кале) и эндоскопию ЖКТ (включающую ЭГДС, энтероскопию, капсульную видеоэндоскопию, колоноскопию), а также иные современные методы обследования [43].

Положение 11:

Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) является наиболее эффективным методом профилактики развития НПВП-индуцированной гастропатии. В качестве альтернативы можно использовать блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов или продуценты простагландина Е2.

Обоснование:

ИПП могут быть идеальным решением для пациентов, подверженных повышенному риску поражения ЖКТ. В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Восточной Азии, больные, имевшие в анамнезе язвенную болезнь и принимающие на момент исследования НДА для защиты сердечно-сосудистой системы, с целью предотвращения рецидива пептических язв получали ежедневно эзомепразол в дозе 20 мг. Была доказана эффективность и хорошая переносимость – доля пациентов без язв через 12 недель лечения на фоне приема эзомепразола по сравнению с плацебо составила 99,3% и 89,0% соответственно) [44].

Согласно результатам ретроспективного анализа исследования OBERON, применение эзомепразола снижает частоту развития не только язв, но и эрозий у пациентов с повышенным риском осложнений со стороны ЖКТ, принимавших НДА. К 26 неделям показатель снижения среднего количества эрозий при приеме эзомепразола в дозировке 40 и 20 мг по сравнению с плацебо составил –2,49 (ДИ 95%: –3,02,–1,96, p< 0,0001) и –2,46 (ДИ 95%: –2,99,–1,93, p=0,0001) [45].

Результаты двух РКИ и мета-анализа продемонстрировали существенное улучшение симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, индуцированных приемом НПВП, при применении различных ИПП: наблюдалось снижение количества язвенных дефектов, в том числе язв, требующих для заживления применения эндоскопических вмешательств [46, 47].

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ частота возникновения НПВП-ассоциированной язвы 12-ти п.к. составляла 20% в группе плацебо, 13% в группе с низкой дозой фамотидина (20 мг дважды в сутки) и 8% в группе с высокой дозой фамотидина(40 мг дважды в сутки) при наблюдении в течение 24 недель [48].

При изучении безопасности и эффективности терапии ИПП на фоне двойной антиагрегантной терапии малыми или большими дозами аспирина в течение 180 дней кривая Каплана-Майера показала существенное снижение частоты различных нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ (первичной конечной точки исследования) как в случае применения ИПП совместно с НДА (1,2% и 3,1%, p=0,003), так и в случае применения ИПП совместно с высокими дозами аспирина (0,9% и 2,6%; p=0,05) [49].

Пациентам принимающим ДААТ, с целью снижения риска ЖКК эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют назначение ИПП [80]. Их эффективность отмечена при использовании клопидогрела в качестве ингибитора P2Y12. Данные фармакодинамических и наблюдательных исследований о возможном лекарственном взаимодействии клопидогрела и ИПП не получили подтверждения в рандомизированном исследовании [81]. Рандомизированные исследования по оценке эффективности ИПП у пациентов с ДААТ, включающей аспирин и тикагрелор или прасугрел, отсутствуют.

Систематические обзоры подтвердили преимущества терапии ИПП по сравнению с плацебо или Н2-гистаминовыми блокаторами в отношении снижения уровня смертности пациентов с эндоскопически подтвержденным высоким риском кровотечения из пептической язвы. Кроме того, было обнаружено, что терапия ИПП снижает количество повторных кровотечений и потребность в хирургическом вмешательстве [50].

Результаты исследования, направленного на оценку роли ИПП в предотвращении повреждений верхних отделов ЖКТ, связанных с НДА (n=8780), продемонстрировали их эффективность в предотвращении развития язв и кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Было показано, что ИПП снижают риск НДА-ассоциированной язвы верхних отделов ЖКТ (ОШ = 0,16; ДИ 95%: 0,12–0,23) и кровотечений в верхних отделах ЖКТ (ОШ = 0,27; ДИ 95%: 0,16–0,43) по сравнению с группой контроля [51].

Имеются данные об эффективности в защите верхних отделов слизистой ЖКТ одного из наиболее изученных ИПП – омепразола у больных, принимающих НПВП.

В перекрестном двойном слепом РКИ 20 здоровых добровольцев получали 650 мг аспирина (4 раза в сутки) в сочетании с плацебо либо 40 мг омепразола в сутки в течение 14 дней. Результаты эндоскопии регистрировались до и после каждого периода лечения. Омепразол в дозе 40 мг существенно снижал количество повреждений слизистой оболочки желудка, связанных с приемом аспирина (p < 0,01)

и предотвращал развитие обширной эрозии или язвы у 85% пациентов. Напротив, у 70% пациентов, принимавших аспирин и плацебо, возникли серьезные повреждения (сумма баллов 3 или 4 по шкале от 0 до 4). Повреждений слизистой 12-ти п.к. при приеме омепразола не выявлено, в то время как у 50%, принимавших плацебо в сочетании с аспирином, возникла эрозия, а у 15% –язва 12-ти п.к. (p < 0,001).

Таким образом, двойная доза омепразола (40 мг) может быть рекомендована пациентам, вынужденным принимать НПВП в течение длительного времени [52].

Согласно результатам исследования OMNIUM, целью которого было сравнение эффективности омепразола и мизопростола при лечении и профилактике язвенной болезни, связанной с приемом НПВП, омепразол предотвратил развитие язвы у пациентов, у которых она отсутствовала до исследования, и обеспечил более значимое облегчение симптомов, нежели плацебо.

Однако темпы заживления язв при применении разных доз омепразола (20 мг и 40 мг) были одинаковы, хотя при применении дозы в 40 мг наблюдались чуть более выраженные положительные результаты при оценке динамики некоторых симптомов [53].

Применение мизопростола снижало относительный риск (ОР) развития язвы желудка и 12-ти п.к. на 74%(ОР 0,26; ДИ 95% от 0,17 до 0,39) и 58% (ОР 0,42; ДИ 95% от 0,22 до 0,81) соответственно. Данные значения ОР соответствуют снижению абсолютного риска развития язвы желудка на 12%, а язвы 12-ти п.к.– на 3% [36]. Согласно результатам РКИ, сравнивающего эффективность стандартной дозы мизопростола (200 мкг 4 раза в сутки) и ИПП лансопразола в дозе 15 или 30 мг 1 раз в сутки, развитие язвы желудка было предотвращено у 93% пациентов, принимавших мизопростол, в сравнении с 80 и 82% в двух других группах пациентов, принимавших лансопразол в соответствующих дозах, в течение 12 недель [54].

Следует отметить также, что в российской практике препарат мизопростол используется крайне редко из-за большого количества побочных эффектов.

В многоцентровом исследовании STORMSTUDY, проведенном в азиатских странах, показано, что стимулятор синтеза простагландина PGE2 ребамипид является средством выбора при лечении и профилактике поражений НПВП и низкими дозами аспирина слизистой не только желудка, но и кишечника [55].

Согласно результатам мета-анализа плацебо-контролируемых исследований, стандартные дозы Н2-гистаминовых блокаторов эффективно уменьшают риск развития язвы двенадцатиперстной кишки (ОР=0,36; ДИ 95%: 0,18–0,74), но не язвы желудка (ОР=0,73; ДИ 95%: 0,50–1,09), однако двойные дозы Н2-гистаминовых блокаторов эффективно уменьшают риск развития язвы желудка (ОР=0,40; ДИ 95%: 0,32–0,51) [46].

В российском исследовании ЗАСЛОН – 1 у больных, получающих диклофенак по поводу ревматоидного артрита или остеоартроза, применение фамотидина с целью гастропротекции достоверно в 2,5 раза снижало число нежелательных явлений со стороны желудка и значительно ослабляло развивающуюся на фоне диклофенака диспепсию [56].

Положение 12:

Все существующие ИПП в рекомендованной в инструкциях дозировке обладают одинаковой эффективностью в отношении снижения риска развития НПВП-гастропатии. ИПП, имеющие дополнительные внепеченочные пути метаболизма и, следовательно, в меньшей степени ингибирующие изофермент CYP2C19 цитохрома Р-450 (пантопразол или рабепразол), могут быть препаратами выбора для профилактики и лечения гастропатий, вызванных назначением антитромботических препаратов.

Обоснование:

Показано, что различия в сроках наступления эффекта при приеме различных ИПП обусловлены различием их индивидуальных типов метаболизма, в связи с чем среди всех больных выделяют медленных, средних и быстрых метаболизаторов. Вместе с тем, следует отметить, что имеющихся в настоящее время данных недостаточно, чтобы установить преимущества какого-либо препарата [57]. Так, в одном из исследований низкие дозы ИПП при поддерживающей терапии пептической язвы были также эффективны, как стандартные дозы. Тем не менее, было обнаружено, что в отношении облегчения симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни лансопразол действовал быстрее, чем омепразол, а эзомепразол – быстрее, чем лансопразол и омепразол уже с самого начала лечения.

Комиссия европейских экспертов по гастропротекции высказала мнение о предпочтительности применения пантопразола [58] и рабепразола при проведении антитромботической терапии. Китайскими исследователями было показано, что при длительном применении рабепразола совместно с клопидогрелем риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений значительно меньше по сравнению с другими ИПП [59].

Некоторые новые формы ИПП с немедленным высвобождением демонстрируют более благоприятные результаты по сравнению с ИПП замедленного высвобождения [60]. Омепразол с немедленным высвобождением обеспечивает более быстрое всасывание действующего вещества и быстрое начало антисекреторного действия, а также более длительное подавление продукции соляной кислоты. Данная лекарственная форма обеспечивает гибкость дозировки и считается приемлемой для контроля кислотности желудочного сока по ночам [61]. Омепразол с немедленным высвобождением продемонстрировал преимущества для контроля кислотности желудочного сока в ночное время по сравнению с однократной суточной дозой ИПП замедленного высвобождения [62].

Положение 13:

Врачам следует рассматривать необходимость профилактического применения ИПП в течение всего времени приема НПВП.

Обоснование:

Многоцентровое плацебо-контролируемое исследование по сравнению влияния омепразола и мизопростола на качество жизни (КЖ) больных с НПВП-гастроэнтеропатиями показало, что прием обоих препаратов в течение 6 месяцев способствовал улучшению качества жизни, однако более выраженное ослабление симптомов и их стабилизация после заживления язвы отмечена в группе омепразола [63].

Длительная терапия ИПП клинически связана с улучшением результатов лечения пациентов, получающих НПВП. У пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом и диаметром язвы более 3 мм или с количеством эрозий более 10 для сравнивали эффективность омепразола и ранитидина. Омепразол оказался более эффективным, чем ранитидин- через 6 месяцев расчетное количество пациентов в стадии ремиссии составило 72% в группе омепразола и 59% в группе ранитидина.

Кроме того, рецидивы заболевания чаще наблюдались при применении ранитидина [64].

У пациентов, длительно принимающих НПВП, одновременный прием ИПП может существенно снизить частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ.

3-месячное исследование эффективности омепразола в дозе 20 мг каждое утро в качестве основной профилактики НПВП-ассоциированной язвы и диспепсии, показало, что расчетная вероятность отсутствия симптомов в течение 6 месяцев составляла 0,78 у пациентов, принимавших омепразол, и 0,53 у пациентов, принимавших плацебо (p=0,004) [65].

Положение 14:

Средствами базовой лекарственной профилактики и лечения НПВП-ассоциированных повреждений слизистой ЖКТ являются ИПП, но могут применяться и другие препараты, обладающие защитным действием на слизистую ЖКТ (Н2-гистаминоблокаторы, ребамипид).

Ребамипид является средством выбора при НПВП-индуцированной энтеро- или колопатии [66].

Обоснование:

Гастропротективные средства (ГПС) назначаются одновременно с НПВП для снижения риска поражения верхних отделов ЖКТ. Одно из исследований изучало связь между приемом ГПС и осложнениями со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих неселективные НПВП. У пациентов, не принимавших ГПС, отношение шансов (ОШ) составляло 2,39 (ДИ 95% 1,663,44) для всех осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и 1,89 (ДИ 95% 1,093,28) для кровотечений в верхних отделах ЖКТ, что было существенно выше, чем у больных, принимавших ГПС. Эти результаты указывают на значительно более высокий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП без дополнительной защиты слизистой ЖКТ и подчеркивают необходимость разработки усовершенствованных стратегий приема НПВП совместно с ГПС [67].

Положение 15:

а) Комбинированные фиксированные дозы (КФД) НПВП и гастропротективных средств (ГПС) в настоящее время не могут быть широко рекомендованы для длительного применения у пациентов с НПВП- гастроэнтеропатией.

б) Селективные ингибиторы ЦОГ2 оказывают меньшее повреждающее воздействие на слизистую оболочку ЖКТ, чем неселективные НПВП

Обоснование:

КФД кетопрофен/омепразол стала первой одобренной комбинацией НПВП и ГПС [62].

К другим широко применяемым КФД относятся комбинации ибупрофена и фамотидина, напроксена и эзомепразола, локсопрофена и лансопразола [68, 69].

Несмотря на предполагаемую эффективность данных КФД, имеющихся клинических данных пока недостаточно для подтверждения их преимуществ с точки зрения эффективности и безопасности [69, 70]. Кроме того, высокая стоимость КФД также осложняет назначение для длительного применения, например, пациентам с ОА и РА.

РКИ с участием 150 здоровых добровольцев (в возрасте от 40 до 70 лет) по сравнению эффективности монотерапии с применением целекоксиба и комбинированной терапии с применением локсопрофена и лансопразола в защите тонкой кишки от повреждающего действия НПВП показало, что монотерапия целекоксибом оказалась более эффективной, чем комбинация локсопрофена и лансопразола. Доля пациентов с минимум одним нарушением целостности слизистой оболочки после терапии в группе целекоксиба была ниже (10%), чем в группе локсопрофена (49%) (p<0,0001). Количество небольших нарушений целостности слизистой оболочки кишечника после терапии также было ниже в группе целекоксиба (0,3±1,0) по сравнению с группой локсопрофена (6,8±21,5; p<0,0001) [71].

Исследование методом случай-контроль, проведенное с использованием трех европейских баз

данных первичной медико-санитарной помощи, оценило результаты лечения пациентов, принимающих одновременно НПВП и гастропротективные препараты. Риск повреждения верхних отделов ЖКТ оказался существенно выше у больных, принимавших неселективные НПВП совместно с ГПС, нежели в группе принимавших ингибиторы ЦОГ-2 (ОШ: 9,01; ДИ 95%: 1,61–50,50) [72, 73].

Заключение

Нестероидные противовоспалительные препараты – наиболее широко применяемые для купирования боли и воспаления лекарственные средства. Безрецептурная доступность и высокая эффективность этих препаратов способствует их возрастающему применению.

Подтвержденная недавно информация, получившая положительные заключения американских профессиональных врачебных сообществ, об онкопротективных свойствах НПВП (в т.ч. и низких доз аспирина) при длительном многолетнем их использовании в отношении рака толстой кишки, а также иной локализации делает применение этих препаратов еще более перспективным [83, 84].

В этой связи имеются обоснованные опасения в отношении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Риск развития эзофаго-гастро-энтеро-колопатии еще более возрастает при условии длительного и ненадлежащего применения НПВП.

Для снижения риска возникновения патологии необходимо следование разработанным с учетом мнений международных и национальных экспертов рекомендациям по безопасному и эффективному применению НПВП, которые представляют собой клиническую тактику обеспечения безопасности пациентов, вынужденных принимать НПВП:

1. Назначать НПВП рекомендуется только при наличии четких показаний.
2. Сопутствующие факторы риска и профиль риска каждого конкретного пациента – важные параметры, которые следует учесть перед назначением НПВП. Необходимо учитывать анамнез больного, наличие у него клинических проявлений патологии до назначения НПВП, результаты доступных лабораторных и инструментальных исследований для своевременной диагностики и лечения НПВП-ассоциированных повреждений ЖКТ.
3. Врачу первичного звена для расчета степени риска у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями объединенная группа российских профессиональных сообществ рекомендует производить расчет рисков осложнений НПВП-терапии, используя известную шкалу прогноза и оценки тяжести SCORE [74].
4. Для оценки риска развития кровотечения и классификации его тяжести врач может воспользоваться также различными принятыми международным сообществом шкалами и рекомендациями (ISTH, TIMI, GUSTO, BLEEDSCORE, BARC, HAS-BLED, CRUSADE, REACH [85], Rockall, по Forrest, IMPROVE [86], Модифицированной шкалой оценки риска кровотечений при больших травматологических вмешательствах [87] или Major Bleeding Score [88]) в зависимости от опыта лечебно-профилактического учреждения и принятых в нем стандартов [89].
5. Пациент должен получить от врача всю необходимую информацию о безопасном использовании НПВП.
6. Рекомендуется проведение мониторинга каждого пациента в течение всего времени приема НПВП и применения гастроэнтеропротекторных средств (при поражении желудка предпочтительны ИПП, при поражении кишечника – продуценты простагландина Е2).
7. При возникновении НПВП-индуцированных повреждений ЖКТ врачебная тактика по отношению к дальнейшему ведению больного должна быть сугубо индивидуальной с определением характера повреждения, степени риска имеющегося и возможного осложнения, объема необходимых лечебно-диагностических мероприятий и тактики дальнейшего ведения основного заболевания.

Литература | Reference

1. *Conaghan PG.* A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatology International. 2012;32(6):1491–1502. doi:10.1007/s00296–011–2263–6.
2. *Peura DA.* Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors. Cleve Clin J Med. 2002;69Suppl 1: SI31–9.
3. *Koffeman AR, Valkhoff VE, Çelik S. et al.* High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. The British Journal of General Practice. 2014;64(621).
4. *Khan S, Mohammad A, O'Rourke KP.* An audit of the frequency of proton pump inhibitor (PPI) prescription in rheumatoid arthritis (RA) patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Ir J MedSci. 2014 Dec;183(4):685–6.
5. *Takeuchi K.* Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2012; 18 (18): 2147–2160.
6. Unified Clinical Protocol for Primary and Secondary Medical Care Peptic Ulcer of Stomach and Duodenum in Adults, Ukraine [September, 2014]
7. Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnosis and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum [Moscow, 2014]
8. *Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al.* ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of

Antiplatelet Therapy and NSAID Use. Am J Gastroenterol. 2010 Dec;105(12):2533–49.

9. *Lanza FL, Chan FK, Quigley EM;* Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 2009; 104:728–738
10. NICE Guidelines: Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. Доступ по ссылке https://www.nice.org.uk/guidance/cg141 Последний доступ: 15 сентября 2016 г.
11. Unified Clinical Protocol for Primary Medical Care Dyspepsia, Ukraine [August,2012]
12. *Rostom A, Moayyedi P, Hunt R.* Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks [2008]. AlimentPharmacolTher. 2009 Mar 1;29(5):481–96.
13. *Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, et al.* Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1992; 327:749–54.
14. *Angel Lanas, Maarten Boers, Javier Nuevo.* Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. AnnRheumDis 2015; 74:675–681.
15. *García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L* (2007) Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. Gastroenterology 132:498–506.
16. *Moskowitz RW, Abramson SB, Berenbaum F, Simon LS, Hochberg M* (2007) Coxibs and NSAIDs–is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 Study Group Workshop 2007. OsteoarthrCartil 15:849–856.
17. *Makris, U., Kohler, M., &Fraenkel, L.* (2010). Adverse Effects (AEs) of Topical NSAIDs in Older Adults with Osteoarthritis (OA): a Systematic Review of the Literature. TheJournalofRheumatology, 37(6), 1236–1243.
18. *Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Varas-Lorenzo, C., Fourrier-Reglat, A., Nicotra, F., …* Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. (2012). Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). Drug Safety, 35(12), 1127–1146.
19. *Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS, Sharma A, Gandhi A, and Akku S.* Amtolmetin: A Reappraisal of NSAID with Gastroprotection. Arthritis. 2016; 2016: 7103705.
20. *Munro HM, Walton SR, Malviya S, Merkel S, Voepel-Lewis T, Loder RT, Farley FA.* Low-dose ketorolac improves analgesia and reduces morphine requirements following posterior spinal fusion in adolescents. Can J Anaesth. 2002 May;49(5):461–6.
21. *Fries JF, Williams CA, Bloch DA et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug- associated gastropathy: incidence and risk factor models. Am J Med 1991; 91: 213–22.
22. *Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C.* Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. AnnInternMed 1991; 115:787–96.
23. *Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L.* Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. DigLiverDis. 2000 Mar;32(2):138–51.
24. *Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Nardo G et al.* Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. World J Gastroenterol. 2016 Feb 7; 22(5): 1877–1883.
25. *Derry S, Loke YK.* Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ. 2000 Nov 11;321(7270):1183–7.
26. *Iijima K, Koike T, Ara N, Nakagawa K, Kondo Y, Uno K, Hatta W, Asano N, Imatani A, Shimosegawa T.* Identification of a high-risk group for low-dose aspirin-induced gastropathy by measuring serum pepsinogen in *H. pylori*-infected subjects. J Gastroenterol. 2015 Mar;50(3):305–12
27. *Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, Appelman-Eszczuk S, Långström G, Naesdal J, Serrano P, et al.* Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. Aliment PharmacolTher. 2005; 22:795–801.
28. *Narum S, Westergren T, Klemp M.* Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2014; 4: e004587.
29. *Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S.* Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. BMJ. 2015 Apr 24;350: h1585.
30. *Mort JR, Aparasu RR, Baer RK.* Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. Pharmacotherapy. 2006 Sep;26(9):1307–13.
31. *Vonkeman HE, deLeest H, van deLaar M, et al.* Assessment of *Helicobacter pylori* eradication in patients on NSAID treatment. BMC Gastroenterology. 2012; 12:133.
32. *Kono Y, Okada H, Takenaka R, et al.* Does *Helicobacter pylori* Exacerbate Gastric Mucosal Injury in Users of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs? A Multicenter, Retrospective, Case-Control Study. Gut and Liver. 2016;10(1):69–75.
33. *Sokic-Milutinovic A, Krstic M, Rozer-Smolovic B, Alempijevic T.* Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal damage in patients starting NSAID therapy: 4 Months follow-up study. DigDisSci. 2010 Oct;55(10):2887–92.
34. *Den Hollander WJ, Kuipers EJ.* Current pharmacotherapy options for gastritis. ExpertOpinPharmacother. 2012 Dec;13(18): 2625–3.
35. *Warlé-van Herwaarden MF, Koffeman AR, Valkhoff VE, 't Jong GW, Kramers C, Sturkenboom MC, De Smet PA.* Time-trends in the prescribing of gastroprotective agents to primary care patients initiating low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cohort study. Br J ClinPharmacol. 2015 Sep;80(3):589–98.
36. *Sebaldt RJ, Petrie A, Goldsmith CH, Marentette MA.* Appropriateness of NSAID and Coxib prescribing for patients with osteoarthritis by primary care physicians in Ontario: results from the CANOAR study. Am J ManagCare. 2004 Nov;10(11 Pt 1):742–50.
37. *Ray WA, Stein CM, Byrd V, Shorr R, Pichert JW, Gideon P et al;* Educational program for physicians to reduce use of non-steroidal anti-inflammatory drugs among community-dwelling elderly persons: a randomized controlled trial. MedCare. 2001 May;39(5):425–35.
38. *Sung-Hun Lee, Chang-Dong Han, Ick-Hwan Yang, and Chul-Won Ha.* Prescription Pattern of NSAIDs and the Prevalence of NSAID-induced Gastrointestinal Risk Factors of Orthopaedic Patients in Clinical Practice in Korea. J KoreanMedSci. 2011 Apr; 26(4): 561–567.
39. *Барановский А. Ю.* Диагностика, профилактика и лечение НПВП-индуцированной колонопатии. Эксп. и клин.гастроэнтерология. 2017:146(10); стр.4–14
Baranovsky A. Yu. Diagnostika, profilaktika I lechenie NPVP-inducirovannoy kolonopatii. Eksperimental'naya I klinicheskaya gastroenterologia. 2018; 1461(10):4–14

40. *Scarpignato C, Hunt RH.* Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. GastroenterolClinNorthAm. 2010 Sep;39(3):433–64.
41. *LanasA, BenitoP, AlonsoJ, Hernández-CruzB, Barón-EsquiviasG, Perez-Aísa Á et al.* Spanish Society of Rhematology; Spanish Association of Gastroenterology; Spanish Society of Cardiology. Safe prescription recommendations for non-steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document ellaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). ReumatolClin. 2014 Mar-Apr;10(2):68–84.
42. *Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A.* Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. BestPractResClinGastroenterol. 2010 Apr;24(2):121–32.
43. *Natalie Schellack.* An overview of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. S AfrPharm J. 2012 Vol 79 No 4.
44. *Sugano K, Choi MG, Lin JT, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y, Miwa H, Chiang CE, Chiba T, Hori M, Fukushima Y, Kim HS, Chang CY, Date M;* LAVENDER Study Group. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. Gut. 2014 Jul;63(7):1061–8.
45. *Scheiman JM, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, Baldycheva I, Svedberg LE, Nagy P.* Effect of esomeprazole on gastroduodenal erosions in patients at increased gastrointestinal risk treated with low-dose acetylsalicylic acid: a post-hoc analysis of the OBERON trial. Int J Cardiol. 2015 Mar 1; 182:500–2.
46. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2002; 4: CD002296.
47. *Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D.* The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. BMJ. 2004 Oct 23;329(7472):948.
48. *Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, Mann SG, Simon TJ, Sturrock RD, Russell RI:* Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. 1996, 334: 1435–1439.
49. *Vaduganathan M, Bhatt D L, Cryer B L, Liu Y, Hsieh W H, Doros G, Cohen M, Lanas A, Schnitzer T J, Shook T L, Lapuerta P, Goldsmith M A, Laine L, Cannon C P;* Исследователи COGENT. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. J Am Coll Cardiol. 2016 Apr 12;67(14):1661–71.
50. *GI Leontiadis, A Sreedharan, S Dorward, P Barton, B Delaney, CW Howden, et al.* Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries.
51. *Mo C, Sun G, Lu M–L, et al.* Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2015; 21(17): 5382–5392.
52. *Scheiman JM, Behier EM, Loeffler KM, et al.* Omeprazole ameliorates aspirin-induced gastroduodenal injury. Dig Dis Sci 1994; 39:97–103.
53. *Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepañski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND.* Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med. 1998 Mar 12;338(11):727–34.
54. *Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR et al.* Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-in ammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. ArchIntern Med 2002; 162: 160–75.
55. *Park SH, Cho CS, Lee OY, Jun JB, Lin SR, Zhou LY, et al.* Comparison of Prevention of NSAID-Induces Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A randomised, multicenter, controlled trial – STORM STUDY. J ClinBiochemNutr. 2007 Mar;40(2):148–55. doi: 10.3164/jcbn.40.148.
56. *Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов, В. А. Ким.* Эффективность фамотидина в профилактике НПВП-гастропатий. Результаты Российского многоцентрового исследования ЗАСЛОН-1 (ЗАщитаСЛизистой Оболочки желудка от Нестероидных противовоспалительных препаратов), Эксп. и клин.гастроэнт., 2009, 2, 3–9

    L. B. Lazebnik, V. N. Drozdov, V. A. Kim Effektivnost' famotidine v profilaktike NPVP-gastropatiy. Rezul'taty Rossiyskogo mnogocentrovogo issledovaniya ZASLON-1 (ZAschita SLizistoy Obolochki ot Nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preperetov). Eksperimental'naya I klinicheskaya gastroenterologia. 2009; 2:3–9
57. *Vakil N, Fennerty MB.* Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. AlimentPharmacolTher. 2003 Sep 15;18(6):559–68.
58. *S. Agewall, M. Cattaneo J. P.Collet et al.* Expert position paper on the use of proton pomp inhibitors in patients with cardiovascular disease and antitrombotic therapy. European Heart J., 2013, (34); 1708–1715.
59. *Qiang Niu, Zhongsu Wang, Yong Zhang, и др.* Мета-анализ: комбинированное применение клопидогреля и ингибиторов протонной помпы сопровождается увеличением частоты тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при ишемической болезни сердца, Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 1–11, © TheAuthor(s) 2016, Разрешение на перепечатку: sagepub.com/journals Permissions. nav DOI: 10.1177/1074248416663647 cpt.sagepub.com
60. *Howden CW.* Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy – potential advantages Aliment PharmacolTher. 2005 Dec;22Suppl 3:25–30.
61. *Castell D.* Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. Expert OpinPharmacother. 2005 Nov;6(14):2501–10.
62. *Castell D, Bagin R, Goldlust B, Major J, Hepburn B.* Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. AlimentPharmacolTher. 2005 Jun 15;21(12):1467–74.
63. *Yeomans N, Wilson I, Långström G, Hawkey C, Naesdal J, Walan A, Wiklund I.* Quality of life in chronic NSAID users: a comparison of the effect of omeprazole and misoprostol. Scand J Rheumatol. 2001;30(6):328–34.
64. *Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al.* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine vs. Omeprazole for NSAIDassociated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med 1998; 338: 719–26.
65. *Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, Hawkey CJ.* Primary gastroduodenal

prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. AlimentPharmacolTher. 1998 Feb;12(2):135–40.

66. *Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др.* «VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacterpylori заболеваний (VI Московские соглашения)»; Экспер. и клин.гастроэнтерология, 2017;138(2):3–19.

    Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I. et al. "VI Nacional'nye rekomendacii po diagnostike I lecheniyu kislotozavisimyh i associirovannyh s *Helicobacter pylori* zabolevaniy (VI Moskovskiye soglasheniya). Eksperimental'naya I klinicheskaya gastroenterologia. 2017; 138(2):3–19

67. *vanSoestEM, ValkhoffVE, MazzagliaG, SchadeR, MolokhiaM, GoldsteinJL, Hernández-DíazS, Trifirò G, DielemanJP, KuipersEJ, SturkenboomMC.* Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. Gut. 2011 Dec;60(12):1650–9.

68. *Gigante A, Tagarro I.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. Clin Drug Investig. 2012 Apr 1;32(4):221–33.

69. *Weinblatt, Michael E., Genovese, Mark C., Kivitz, Alan J., Bello, Alfonso E.,* Grahn, Efficacy, Safety And Tolerability Of HZT-501, Including Users Of Low-Dose Aspirin, A Single-Tablet Combination Of Ibuprofen-Famotidine: Results Of Two Phase 3 Trials. Arthritis&Rheumatism, Volume 62, November 2010 AbstractSupplement.

70. *Sostek MB, Fort JG, Estborn L, Vikman K.* Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose combination: phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. CurrMedResOpin. 2011 Apr;27(4):847–54

71. *Fujimori S, Hanada R, Hayashida M, Sakurai T, Ikushima I, Sakamoto C.* Celecoxib Monotherapy Maintained Small Intestinal Mucosa Better Compared With Loxoprofen Plus Lansoprazole Treatment: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial. J Clin Gastroenterol. 2016 Mar;50(3):218–26.

72. *Gwen MC Masclee, Vera E Valkhoff 1, Eva Mvan Soest, René Schade, Giampiero Mazzaglia, Mariam Molokhia, Gianluca Trifirò et al.* Cyclo-oxygenase-2 inhibitors or nonselective NSAIDs plus gastroprotective agents: what to prescribe in daily clinical practice? Aliment Pharmacol Ther. 2013 July; 38(2): 178–189.

73. *B.P.M. Verhaegh, F. de Vries, A.A.M. Masclee, A. Keshavarzian, A. de Boer, P.C. Souverein, M.J. Pierik et al.* High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. Aliment PharmacolTher 2016; 43: 1004–1013.

74. *Каратеев А.А., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др.* Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике»; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, Российское кардиологическое общество, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация междисциплинарной медицины, Российская ассоциация паллиативной медицины. М.. 2015

    Karateyev A.A.. Nasonov E.L.. Ivashkin V.T. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii «Ratsionalnoye primeneniye nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike»; Assotsiatsiya revmatologov Rossii. Rossiyskoye obshchestvo po izucheniyu boli. Rossiyskaya Gastroenterologicheskaya Assotsiatsiya. Rossiyskoye kardiologicheskoye obshchestvo. Assotsiatsiya travmatologov-ortopedov Rossii. Assotsiatsiya mezhdistsiplinarnoy meditsiny. Rossiyskaya assotsiatsiya palliativnoy meditsiny. M.. 2015

75. *Wiviott S D, Braunwald E, McCabe C H, Montalescot G, Ruzyllo W, et al,* TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001–2015.

76. *Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L.* Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J 2011;32:2933–2944.

77. *Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962.

78. *Abraham N S, Noseworthy P A, Yao X, Sangaralingham L R, Shah N D.* Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. Gastroenterology. 2017 Apr;152(5):1014–1022.

79. *Miller C S, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun A N.* Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov;15(11):1674–1683.

80. *Valgimigli M, Bueno H, Byrne R A, et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS European Heart Journal (2018) 39, 213–254.

81. *Bhatt D L, Cryer B L, Contant C F, Cohen M, Lanas A, et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med 2010;363:1909–1917.

82. *Hunt R, Lazebnik LB, Marakhouski YuC, Manuc M, Ramesh G N, et al.* International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Gastropathy – ICON-G. Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology. 2018; (JPJ356130218JHG) In-print.

83. *Parambir S Dulai, Siddharth Singh, Evelyn Marquez, Rohan Khera, Larry J Prokop, Paul J Limburg, Samir Gupta, Mohammad Hassan Murad.* Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2016; i6188 DOI: 10.1136/bmj.i6188

84. Final Recommendation Statement: Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication. U.S. Preventive Services Task Force. September 2017. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer

85. *Л.И. Бурячковская, Н.В. Ломакин, А.Б. Сумароков, Е.А. Широков.* Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. Практическое пособие. Рекомендации Национального научного общества воспаления, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Справочное пособие для врачей общей практики, кардиологов, неврологов. М., 2018

    L.I. Buryachkovskaya, N.V. Lomakin, A.B. Sumarokov, E.A. Shirokov, Algoritmy i shkaly riska tromboza i krovotecheniya v kardiologii i nevrologii. Prakticheskoye

posobiye. Rekomendatsii Natsionalnogo nauchnogo obshchestva vospaleniya. Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov. Rossiyskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po rentgenendovaskulyarnoy diagnostike i lecheniyu. Spravochnoye posobiye dlya vrachey obshchey praktiki. kardiologov. nevrologov. M.. 2018

86. H. Decousus, V. F. Tapson, J. F. Bergmann et al. IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators //Chest.– 2011.– Vol.139, N1.– P. 69–79.
87. Y. Falck-Ytter, C. W. Francis, N. A. Johanson et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, Chest.– 2012.– Vol.141, Suppl.2.– P.e278S-e325S.
88. M. Gould, D. A. Garcia, S. M. Wren et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest.– 2012.– Vol.141, Suppl.2.– P.e227S-e277S.
89. *Пающик С. А.* Профилактика внутрибольничных венозных тромбоэмболических осложнений с использованием информационных технологий. Дисс.к.м.н., М, 146 с.
Payushchik S. A. Profilaktika vnutribolnichnykh venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy s ispolzovaniyem informatsionnykh tekhnologiy. Diss.k.m.n. M. 146 s.

Список сокращений

АП	Антитромботические препараты
АМГ	Амтолметингуацил
БРФ	Безрецептурные формы
ДИ	Доверительный интервал
ЦОГ-2	Циклооксигеназа-2
КФД	Комбинация с фиксированными дозами
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЖКК	Желудочно-кишечное кровотечение
ВОП	Врач общей практики
ГКС	Глюкокортикостероиды
ГПС	Гастропротекторные средства
H. pylori	*Helicobacter pylori*
HIS	Healthy Stomach Initiative – «Инициатива по здоровью желудка»
H2RA	Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов
НДА	Низкие дозы аспирина
МШЛ	Модифицированная шкала Ланца
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
НОГР	Научное общество гастроэнтерологов России
ОА	Остеоартроз
ОШ	Отношение шансов
БРФ	Безрецептурная форма
ИПП	Ингибитор протонной помпы
КЖ	Качество жизни
РА	Ревматоидный артрит
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
ОР	Относительный риск
СИОЗС	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
12-ти п.к.	Двенадцатиперстная кишка
НОАК	Новые антикоагулянты

СИСТЕМАТИЗИРУЮЩАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ (НПВП) И АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМИ (АТП) ПРЕПАРАТАМИ («Московская классификация»)*

Лазебник Л. Б.[1], Белова Г. В.[2]
[1] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» (МГМСУ) Минздрава Росси (Москва, Россия)
[2] Многопрофильный медицинский центр Банка России (Москва, Россия)

SYSTEMTIZING CLASSIFICATION OF MULTIFOCAL LESIONS OF THE MUCOSA OF THE DIGESTIVE TRACT BY NON-STEROIDAL ANTI–INFLAMMATORY AND ANTITROMBOTIC DRUGS (“Moscow classification”)

Lazebnik L. B.[1], Belova G. V.[2]
[1] State budgetary institution of high professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)
[2] Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia (Moscow, Russia)

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Белова Г. В. Систематизирующая классификация мультифокальных повреждений слизистой оболочки пищеварительного тракта нестероидными противовоспалительными (нпвп) и антитромботическими (АТП) препаратами («Московская классификация»). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Lazebnik L. B., Belova G. V. Systemtizing classification of multifocal lesions of the mucosa of the digestive tract by non-steroidal anti–inflammatory and antitrombotic drugs (“Moscow classification”). Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Лазебник Леонид Борисович — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А. И. Евдокимова
Белова Галина Вячеславовна — д.м.н., заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи-заведующая поликлиникой Многопрофильного медицинского центра Банка России.
ЗДЕСЬ БУДЕТ ПЕРЕВОД

Лазебник Леонид Борисович
Lazebnik Leonid Borisovich
Leonid.borisL@gmail.com

Резюме

Цель работы: представить удобную для практического применения систематизирующую классификацию, унифицирующую и объективизирующую представления врача, в том числе и в динамике, о характере мультифокальных повреждений слизистой пищеварительной трубки на всем ее протяжении, развивающиеся в результате повреждающего действия нестероидных противовоспалительных (НПВП) и антитромботических препаратов (АТП).

Материалы и методы. Для разработки алгоритма ведения пациентов, получающих НПВП и АТП, а также систематизации мультифокальных повреждений слизистой пищеварительного тракта на фоне проводимого лечения использовали как собственный опыт, так и опыт зарубежных коллег в виде информационных ресурсов *PubMed, Cochrane Library, MDConsult, DynaMed, Google Scholar,* и систему поиска *TRIP Database,* являющихся на сегодняшний день самыми полными по охвату общедоступными системами мета-поиска, имеющими развитую систему сортировки научных и нормативных документов. Алгоритм ведения пациентов, получающих НПВЛ и АТП, включал оценку состояния пациента перед началом лечения, динамический контроль осложнений на основании клинико-лабораторных данных, данных эндоскопической диагностики, а также систему поддержки принятия решений в виде разработанной классификации мультифокальных эзофагогастродуоденоэнтероколопатий.

Результаты. Разработанная классификация мультифокальных повреждений слизистой пищеварительного тракта нестероидными противовоспалительными и антитромботическими препаратами представлена в виде

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

буквенно-цифровых символов («формулы») и последующего каскада, включающего общую шкалу, расширенную (уточняющую) шкалу, а также возможность стратификации рисков рецидива кровотечения или тромбоэмболического осложнения путем присоединения к предлагаемой формуле более или менее широко используемых в мировой практике шкал.

Заключение. Разработанная нами систематизирующая классификация мультифокальных повреждений слизистой пищеварительного тракта нестероидными противовоспалительными и антитромботическими препаратами («Московская классификация») может быть отнесена к моделям персонифицированной, профилактической и предиктивной медицины (медицины «Трех П»), где за простой формулой стоит учет значительного числа гендерных, анамнестических, функциональных и клинико-лабораторных показателей. Применение «Московской классификации» относится к системе поддержки принятии решения в отношении тактики ведения крайне сложной категории пациентов с коморбидной патологией.

Ключевые слова: коморбидная патология, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антитромботические препараты (АТП), «Московская классификация», риск рецидива кровотечения, риск тромбоэмболических осложнений, мультифокальные повреждения пищеварительного тракта

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Summary

The aim of the study was to show the modern possibilities of diagnostics of multifocal lesions of the mucosa of the digestive tract against the background of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antithrombotic agents (ATA) and to present a new classification of mucosal lesions and the possibility of its application for further transition to clinical recommendations as a guide to action.

Materials and methods. In order to develop an algorithm for managing patients receiving NSAIDs and anti-thrombotic therapy, as well as classification of lesions of the mucosa of the digestive tract, against the background of the treatment, we used the experience of foreign colleagues and information resources: *PubMed, Cochrane Library, MDConsult, DynaMed, Google Scholar, TRIP Database,* which today is the most comprehensive in terms of coverage by the public meta-search system, which has an advanced document sorting system, existing normative documents, as well as own experience. The algorythm for management of patients cured with NSAIDs or ATA included assessment of the patient's condition before the start of treatment, dynamic monitoring of complications based on clinical and laboratory data, endoscopic diagnostic data, and a decision support system in the form of the "Russian classification" of esophagogastroduodenoenterocolatopathy.

Results. The developed "Moscow classification" of multifocal lesions of the mucosa of the digestive tract with nonsteroidal anti-inflammatory and antithrombotic agents is presented in the form of a cascade that includes a common scale, an expanded (specifying) scale, and a stratification of the risks of recurrence of bleeding and thromboembolic complications.

Conclusion. The proposed "Moscow classification" of lesions of the mucosa of the digestive tract with non-steroidal anti-inflammatory drugs and drugs for lowering blood clotting (L. B. Lazebnik, G. V. Belova) is a testament to the medicine of "Three P" — personified, preventive and predictive, accounting for a significant number of gender, anamnesis, functional and clinical-laboratory indicators. The application of the Russian classification refers to the decision-support system for the tactics of conducting an extremely complex category of patients with severe comorbid pathology.

Key words: comorbid pathology, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antithrombotic drugs, "Moscow classification", risk of bleeding recurrence, risk of thromboembolic complications, multifocal lesions of the mucosa of the digestive tract

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

> В клинике – сначала знание,
> потом опыт, всегда – суждение
> *М. П. Кончаловский (1875–1942 гг.)*

Введение

Многочисленные научно-практические исследования в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, развитие клинической фармакологии, новейшая «креативная» хирургия аритмий и ишемической болезни сердца, врожденных и приобретенных пороков сердца, терминальной сердечной недостаточности, применение эндоваскулярных технологий, развиваемое направление «гибридных операций» спасает сегодня жизни взрослых пациентов и детей [1, 2, 3].

По данным международных регистров, в мире отмечается снижение смертности от кардиоваскулярных заболеваний *(рис. 1, см. цветную вклейку).*

Однако данной группе пациентов показан пожизненный прием НПВП и/или АТП для профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий. С этой целью ежегодно в США выписывается более 35 млн рецептов для получения НПВС и/или пероральных антикоагулянтов. И это только одна сторона исследуемого вопроса.

По данным мировой статистики отмечается рост числа пожилых людей. По данным ООН в 1994–2014 гг. количество людей старше 60 лет удвоилось, и уже в 2014 г. превысило число детей в возрасте до пяти лет в мире. В большинстве своем это люди с коморбидной патологией, которые относятся к категории «хрупкий пациент», в ведении которых показана комбинированная терапия, при этом часто имеет место сочетание приема НПВП и АТП. Имеется огромное количество пациентов, бесконтрольно принимающих НПВП в различных лекарственных формах по поводу хронической боли, обусловленной заболеваниями опорно-двигательного аппарата или иными причинами [4,5].

Немалую роль в современной жизни имеют и средства массовой информации, представляющие площадку для неконтролируемой рекламы фармакопрепаратов, значительную долю в которой занимают НПВП. При этом основные из нежелательных побочных эффектов приема (эзофагогастроэнтероколопатии) остаются «за занавесом» [6].

Тем не менее, по данным 1-го Всероссийского Форума АнтиКоагулянтной Терапии ФАКТ (23–24 марта 2016 г., Россия, Москва) ежегодная частота больших кровотечений на фоне лечения НПВС и/или антитромботическими препаратами составляет от 0,2 до 5,2%, причем частота фатальных кровотечений колеблется от 0,07 до 0,7% [7,8,9].

Все это требует более широко внедрении принципов медицины «Трех П» – персонифицированной, профилактической и предиктивной, что по расчетным данным должно позволить снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 23–47% (заседание Совета Федерации РФ, 17.03.2015).

В связи с этим применение алгоритма ведения пациентов, получающих НПВП и АТП и создание классификации повреждений слизистой с целью дальнейшего перехода на клинические рекомендации, как руководство к действию является крайне актуальным.

Материалы и методы

С целью разработки алгоритма ведения пациентов, получающих НПВП и АТП, а также классификации мультфокальных повреждений слизистой пищеварительного тракта на фоне проводимого лечения мы использовали имеющийся опыт зарубежных коллег и информационные ресурсы: *PubMed, Cochrane Library, MDConsult, DynaMed, Google Scholar,* систему поиска *TRIP Database,* которая на сегодняшний день является самой полной по охвату общедоступной системой мета-поиска, имеющей развитую систему сортировки документов, существующие нормативные документы, а также собственный опыт.

Алгоритм ведения пациентов, получающих НПВП и/или АТП представлен на *рис. 2*.

Оценка состояния пациента перед началом лечения НПВП и/или АТП (по назначению терапевта, кардиолога, кардиохирурга или врача другой специальности) должна включать следующие данные [10, 11]:

1. *Объективные данные*: доза и вид предлагаемого для лечения препарата;
2. *Субъективные данные*: обязательный сбор анамнеза (перенесенные заболевания и операции со стороны желудочно-кишечного тракта), клинико-лабораторные характеристики пациента, включающие состояние свертывающей системы крови (МНО), мочевыделительной системы (мочевина, креатинин,), гепато-билиарной системы (билирубин, АЛТ, АСТ), данные эндоскопического обследования (наличие эрозивно-язвенных изменений до начала лечения в желудочно-кишечном тракте), анализ кала на скрытую кровь;
3. *Фармакокинетику и фармакодинамику препаратов*, в том числе сочетания препаратов. Желательна консультация клинического фармаколога.

Методы контроля осложнений:

1. Общий анализ крови (гемоглобин);
2. Анализ кала на скрытую кровь в различных модификациях;
3. При наличии подозрения на наличие скрытого кровотечения показано проведение эндоскопических методов исследования. В большинстве

случаев эндоскопия сочетает в себе высокотехнологичный метод диагностики с миниинвазивным лечебно-оперативным способом лечения. Приоритетность выбора диагностического метода обусловлена клиническими данными в соответствии с предполагаемым источником кровотечения, а дальнейшая тактика ведения пациента и характер проводимого лечения, в свою очередь, определяются эндоскопическими данными. При невозможности эндоскопического гемостаза и неэффективности проводимой консервативной терапии показано своевременное хирургическое лечение [12].

Собственный клинический и эндоскопический опыт, опыт отечественных и зарубежных коллег, а также данные информационных ресурсов показали необходимость создания унифицированной классификации мультифокальных эзофагогастродуоденоэнтероколопатий.

Создание подобной классификации преследует следующие цели:

1. Создание формулы, которая позволит специалисту «при первом взгляде» оценить уровень обследования и состояние слизистой желудочно-кишечного тракта на фоне применения НПВС и/или антитромботических препаратов;
2. Благодаря выходу на каскад формула позволит характеризовать наиболее тяжелое повреждение желудочно-кишечного тракта с учетом тяжести кровопотери и риска тромбоэмболических осложнений;
3. Предлагаемая «Московская классификация» при применении шкал позволит провести стратификацию рисков рецидива кровотечения и тромбоэмболических осложнений;
4. Использование «Московской классификации» позволит с высокой степенью эргономичности перейти к клиническим рекомендациям, как руководству для определения дальнейшей тактики ведения пациентов с тяжелой коморбидной патологией;
5. Такая классификация необходима для определения единого взгляда на заболевание и согласованной тактики ведения пациента эндоскопистом, хирургом и врачами других специальностей (терапевтом, кардиологом, неврологом и т.д.) [12].

Результаты

«Московская классификация» мультифокальных повреждений слизистой пищеварительного тракта нестероидными противовоспалительными (НПВП) и антитромботическими препаратами (АТП)

Буквенно-цифровая символика

Общая шкала

Буквенная символика отдела пищеварительного канала (шрифт – латинский, курсив, прописной, жирный):

- **E** *(esophagus – пищевод)*
- **G** *(gaster – желудок)*
- **D** *(duodenum – двенадцатиперстная кишка)*
- **I** *(intestine – тонкая кишка)*
- **C** *(colon – толстая кишка)*

Цифровая символика визуальной эндоскопической характеристики обнаруженного очага повреждения (римские цифры, нежирный шрифт):

- **0** – отсутствие всяких изменений, нет признаков кровотечения*(рис. 3)*, здоровая слизистая.
- **I** – неэрозивные изменения (“reddned lesions”).

Определяется гиперемия слизистой, очаговые и диффузные геморрагические изменения. множественные очаги ангиодисплазии в виде очагов ярко-вишневого цвета неправильно-округлой и неправильно-овальной формы, не возвышающиеся над окружающей слизистой размером 2–5 мм, при инструментальной пальпации бледнеют. Подтеканий свежей крови не выявляется.

В узкоспектральном режиме (NBI-, FICE, i-scan) определяются либо расширенные неизвитые сосуды *(рис. 4)*, либо мелкоточечные подслизистые кровоизлияния (геморрагии) в виде мелких красных пятен диаметром до 1 см *(рис. 5)*.

- **II** – выявляются эрозии, острые язвы, хронические язвы единичные и множественные *(рис. 6)*.
- **III** – видны кровоточащие опухоли и полипы: доброкачественные или злокачественные *(рис. 7)* [13].
- **?** – обследование данного отдела пищеварительной трубки по тем или иным причинам не проведено.

Буквенная символика эндоскопической характеристики кровотечения из обнаруженного очага повреждения:

- **a** – продолжающееся *(рис. 8)*.
- **b** – перенесенное.

Имеющая широкое распространение в международной практике классификация Forrest (1974), разработанная только для оценки язвенных кровотечений из желудка и 12-типерстной кишки, здесь, как нам кажется, не может быть применена, т.к. была в данной ситуации мы должны оценить состояние всех отделов пищеварительного канала.

Формулы общей шкалы «русской классификации»

Примеры:

- ***E0G0D0I0C0*** – здоровая слизистая на всем протяжении пищеварительного канала;
- ***E0G0DI?C*IIIb** – в пищеводе и желудке нет изменений, в 12-типерстной кишке обнаружены неэрозивные изменения, тонкая кишка не обследована, в толстой кишке выявлена опухоль с признаками перенесенного кровотечения;
- ***E0G*IIb*DII?C0*** – в пищеводе и толстой кишке нет изменений, в желудке выявлены эрозивно-язвенные изменения с признаками перенесенного кровотечения, в денадцатиперстной кишке неэрозивные изменения *(reddned lesions,* тонкая кишка не обследована.

Эндоскопические методы диагностики для оценки состояния слизистой пищеварительной трубки при применении НПВП и АТП

- ***Эзофагогастродуоденоскопия*** *(ЭГДС)* проводится в 2-х модификациях: – осмотр в белом свете (желательно с высокой степенью разрешения) пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, и обязательно начального отдела тонкой кишки (проведение эндоскопа за связку Трейтца) для диагностики кровотечения или выявления патологии в начальном участке тонкой кишки;
  - ▹ уточняющие методики, в частности узкоспектральная эндоскопия (NBI-, FICE-, i-scan) показаны при подозрении на аррозию капилляра, не видимую в белом свете *(рис. 9).*

    Возможно также проведение эндоскопического гемостаза.

- ***Колоноскопия*** – осмотр в белом свете (желательно с высокой степенью разрешения) с обязательным осмотром терминального отдела тонкой кишки (15–20 см – участок тонкой кишки доступный осмотру) для диагностики кровотечения или выявления патологии в терминальном участке тонкой кишки *(рис. 10).* Возможно также проведение эндоскопического гемостаза [14].
- ***Видеокапсульная энтероскопия*** *(рис. 11 а, б, в)* – метод, разработанный для диагностики кровотечения и выявления патологии в тонкой кишке.

  Абсолютные показания:
  - ▹ Клинически – это немотивированная хроническая (т.е. постоянная) слабость, кровь в стуле, положительная реакция на скрытую кровь в кале (так называемый гемоккультный тест), похудание,
  - ▹ анемия,
  - ▹ подозрение на «скрытое» желудочно-кишечное кровотечение, при отсутствии явного источника в желудке или толстой кишке,
  - ▹ подозрение на болезнь Крона тонкой кишки,
  - ▹ наследственные полипозные синдромы (синдром Пейтца-Егерса, семейный аденоматозный полипоз, ювенильный полипоз и т.п.).

  Относительные показания:
  - ▹ целиакия (или глютеновая энтеропатия),
  - ▹ оценка распространенности поражения и/или эффективности лечения уже существующей болезни Крона,
  - ▹ длительно существующая боль в животе.

  Противопоказания:
  - ▹ острая кишечная непроходимость,
  - ▹ декомпенсированная стриктура,
  - ▹ многочисленные операции на органах брюшной полости.

  Эндоскопический гемостаз невозможен. Метод является диагностическим.

- ***Одно- и двухбалонная энтероскопия*** *(рис. 12 а, б, в)* проводится в специализированных учреждениях при наличии соответствующей аппаратуры. Возможно как антеградное, так и ретроградное введение энтероскопа. Метод является уточняющим и проводится после выявления патологии в тонкой кишке при видеокапсульной энтероскопии с целью уточнения диагноза и при необходимости забора биопсии. Возможно также проведение эндоскопического гемостаза [15,16].

Итоговые уточняющие шкалы тяжести повреждений слизистой пищеварительного канала и стратификации рисков кровотечений и тромбоэмболических осложнений при лечении НПВП и АТП для «Московской классификации»

Оценки рисков кровотечения и развития тромбоэмболических осложнений производятся лечащим врачом или реаниматологом в зависимости от профильности отделения пребывания пациента.

Буквенно-цифровая символика степени тяжести кровопотери (шрифт – латинский, прямой, строчной, нежирный, цифры арабские)

Несмотря на то, что исторически шкала Rockall *(табл. 1)* была направлена для оценки степени кровопотери и стратификации риска смертности при кровотечениях из верхних отделах желудочно-кишечного тракта, наш опыт позволяет рекомендовать ее использование и в случаях кровопотери из тонкой и толстой кишки.

Символы степени кровопотери:

- **A0** – нет кровотечения,
- **A1** – легкая степень кровотечения,
- **A2** – средняя степень тяжести кровопотери,
- **A3** – тяжелая степень кровопотери,
- **A4** – рецидив кровотечения.

Таблица 1.
Оценка тяжести кровопотери (шкала Rockall)

Степень тяжести кровопотери	Критерии
Легкая A1	Снижение гемоглобина < 1 г/дл, анемия минимальная или отсутствует, гемодинамика стабильная, нечастая мелена, рвота цвета «кофейной гущи»
Средняя A2	Снижение гемоглобина на 1–2 г/дл, анемия 10 г/дл, гемодинамика стабильная, или только тахикардия, мелена, рвота кровью
Тяжелая A3	Снижение гемоглобина >2 г/дл, анемия < 10 г/дл, нестабильная гемодинамика (шок, ортостатический коллапс, кровь в стуле или мелена большого объема (> 350 мл), повторная рвота кровью
Рецидив кровотечения A4	Снижение гемоглобина >1,5 г/дл, повторная рвота кровью, повторное выделение крови в стуле, повторная или частая мелена

Буквенно-цифровая символика степени риска тромбоэмболических осложнений

Весьма частой клинической ситуацией является синхронное развитие эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта с сохраненным высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Для оценки последних следует использовать известную шкалу, предложенную в журнале CHEST *(табл. 2)* [17], где риск имеет обозначения, как:

- **T1** – низкий,
- **T2** – промежуточный,
- **T3** – высокий.

Таблица 2.
Показания к терапии варфарином и риск тромбоэболических осложнений

CHEST 2012;141(2)(Suppl):e326S-e350S

Список сокращений в таблице:
АГ – артериальная гипертензия
АК – аортальный клапан
ВТЭ – венозные тромбоэмболии
СД – сахарный диабет
ТИА – тяжелая ишемическая атака
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Риск ТЭ	Механические протезы клапанов	ФП	ВТЭ
Высокий T3	Любой протез МК Протез АК (шарообразный или дисковый) Инсульт или ТИА в течение 6 мес.	CHADS2 ≥5 Инсульт или ТИА в течение 3мес. Ревматический клапанный порок	ВТЭ в течение 3 мес Тяжелая тромбофилия (дефицит протеина C, S, антитромбина, антифосфолипидные АТ, множественные аномалии)
Промежуточный T2	Двустворчатый протез АК с одним или более факторов риска: ФП, инсульт или ТИА, АГ, СД, ХСН, старше 65лет	CHADS2 ≥3–4	ВТЭ в течение 3–12мес Нетяжелая тромбофилия (гетерозиготные мутации в генах протромбина, V и Лейденовского факторов) Рецидивирующая ВТЭ Рак (лечение в течение 6мес или паллиативная помощь)
Низкий T1	Двустворчатый протез АК без др. факторов риска	CHADS2 =0–2 без ТИА и инсульта в анамнезе	ВТЭ свыше 12мес и нет других факторов риска

Таким образом, *расширенная (уточняющая) шкала* выглядит так.

Например:

- ***E***IA0T3 – изменения в пищеводе неэрозивные, без кровопотери, с высоким риском тромбоэмболических осложнений, или
- ***C***IIa A3 T1 – эрозивно-язвенные изменения в толстой кишке, осложненные продолжающимся кровотечением с тяжелой степенью кровопотери и низким риском тромбоэмболических осложнений, или
- *G* -IIa A2 T2 – эрозивно-язвенные изменения в желудке, осложненные продолжающимся кровотечением со средней степенью тяжести кровопотери и промежуточным риском тромбоэмболических осложнений [18,19].

Особенно сложными в плане принятия решения являются случаи с кажущимся одинаковым уровнем риска развития кровотечений и тромбоэмболических осложнений, когда необходимо принято верное решение и продолжить лечение, показания к которому выше. В связи с этим необходимо проводить стратификацию рисков [20,21].

Стратификация рисков

Для стратификации рисков наиболее удобными являются шкалы HAS-BLED риска развития кровотечения и CHA2DS2-VASc риска тромбоэмболических осложнений, которая является расширенным вариантом шкалы CHADS2 [22].

Обе шкалы подробно представленные в *табл. 3*, имеют максимальное значение показателей 9 баллов. Таким образом, простое сложение балльных величин, без применения сложных математических формул, позволяет определить зону наибольшего риска с целью его преимущественной коррекции [23, 24].

Таблица 3.
Стратификация рисков риской рецидива кровотечения и тромбоэмболических осложнений.

CHA_2DS_2-VASc		HAS-BLED	
Застойная сердечная недостаточность*	1	Артериальная гипертония (систолическое АД > 160 мм рт. ст.)	1
Артериальная гипертония	1	Нарушенная почечная / печеночная функция (1 балл каждое нарушение)	1 или 2
Возраст ≥ 75 лет	2	Инсульт	1
Сахарный диабет	1	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечению	1
Инсульт / ТИА / системная тромбоэмболия в анамнезе	2	Лабильное МНО	1
Сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий или аорты)	1	Пожилой возраст (старше 65 лет)	1
Возраст 65–74 года	1	Злоупотребление алкоголем и / или сопутствующий прием ряда лекарств, усиливающих кровоточивость (по 1 баллу каждый пункт)	1 или 2
Женский пол	1		
Максимальное значение	9	Максимальное значение	9

Клинический пример

В клинику поступила пациентка А. 76 лет с *жалобами* на слабость, бледность кожных покровов, сердцебиения.

Из анамнеза:
Последняя госпитализация 3 месяца назад в связи с учащением приступов фибриляции предсердий.

Сопутствующие заболевания:
- ИБС,
- стенокардия напряжения II ФК,
- атеросклероз коронарных артерий (стенозы ПМЖВ ЛКА 75%, ПЖА 80%, ПКА 85%),
- прямое стентирование передней межжелудочковой ветви и правой коронарной артерии (учитывая высокий риск кровотечения, необходимость принимать постоянную антикоагулянтную терапию – установлены стенты без лекарственного покрытия),
- стеноз левого атрио-вентрикулярного отверстия среднетяжелой степени,
- гипертоническая болезнь II стадии, степень 3, риск 4,
- нарушение ритма сердца: персистирующая форма фибрилляции предсердий. ХСН I. ФК II,
- многоузловой токсический зоб,
- тиреотоксикоз в стадии медикаментозной компенсации.

Выписана с рекомендациями приема варфарина 2.5 мг по 3 таб. в день. Дополнительно плавикс 75 мг утром и кардиомагнил 75 мг вечером (3 недели).

Настоящее ухудшение 3дня назад, когда обратила внимание на слабость, черный оформленный стул.

Объективно: нормального телосложения, правильного питания, кожные покровы бледные, сухие, АД 120/80, пульс-92, ЧД-18мин. Аускультативно: дыхание проводится во всех отделах, хрипов нет, тоны сердца ясные ритмичные. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Мочеиспускание в норме. Стул регулярный.

Диагноз при поступлении: состоявшееся желудочно-кишечное кровотечения на фоне тройной антитромботической терапии (варфарин – с повышением; кардиомагнил 75 мг/сут., плавикс 75 мг/сут.), анемии среднетяжелой степени. Проводился диагностический поиск источника кровотечения. По результатам ЭГДС выявлена острая язва с признаками перенесенного, остановившегося на момент осмотра кровотечения. При колоноскопии и видеокапсульной эндоскопии источников кровотечения не выявлено.

Согласно Общей шкале «Русской классификации» заключение представлено следующей формулой: ***E0G*IIb*DI*0 IC0**

Клинико-лабораторные показатели: общий анализ крови: эритроциты 10^6/мкл 3.16, гемоглобин, г/дл 18.1; МНО до 5,0.

Учитывая данные анамнеза и клинико-лабораторные показатели, Расширенная шкала «Русской классификации» представлена следующим образом: GIIbA2T2.

Возможности антиаритмической терапии ограничены в связи с перенесенным инфарктом миокарда, наличием гипертрофии миокарда левого желудочка и перенесенным тиреотоксикозом (терапия тиреостатиками проводится по настоящее время): невозможность назначения антиаритмических препаратов IC класса, соталекса, кордарона. В настоящее время продолжена терапия бета-блокаторами.

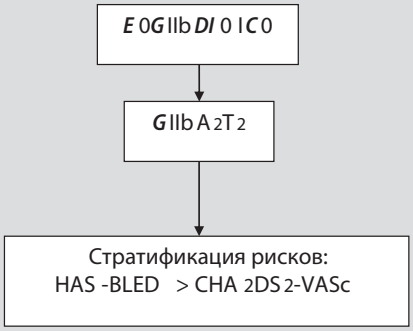
Проведенная стратификация рисков, несмотря на эндоскопически достаточно благополучную картину, показала более высокий риск рецидива кровотечения из желудочно-кишечного тракта по сравнению с риском тромбоэмболических осложнений: **HAS-BLED > CHA2DS2-VASc**

Таким образом, учитывая преимущественно более высокий риск рецидива кровотечения на фоне комбинированной антитромботической терапии, сроки после стентирования коронарных артерий и проведение процедуры с использованием голометаллических стентов, от возобновления терапии плавиксом, а также варфарином было решено воздержаться, продолжена терапия кардиомагнилом в дозе 75 мг/сут.

При выписке: жалоб не предъявляет. Признаков рецидива желудочно-кишечного кровотечения нет. Кожные покровы физиологической окраски и влажности. Температура тела нормальная. Отеков нет.Над легкими дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 56 в мин. АД 125/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги. ЭКГ 15.03: синусовая брадикардия, ЧСС 46 уд/мин. ЭКГ без выраженной динамики. ТЭК – 1 этаж, реакция физиологическая. АД130/70–135/60, ЧСС 64–73–61 уд в мин. Без жалоб. ТЭК 500 м, реакция физиологическая. Без жалоб.

В удовлетворительном состоянии пациентка выписана для продолжения амбулаторного лечения.

Таким образом, ***общий вид каскада*** в представленном клиническом случае, согласно предлагаемой «Московской классификации», выглядит следующим образом:



Выводы

1. Разработанная формула ***общей шкалы*** позволяет специалисту оценить уровень обследования пациента, а также локализацию и степень поражения слизистой при подозрении на наличие желудочно-кишечного кровотечения на фоне применения НПВС и/или антитромботических препаратов;
2. Разработанная формула ***расширенной*** *(уточняющей)* ***шкалы*** позволяет характеризовать наиболее тяжелое повреждение желудочно-кишечного тракта с учетом тяжести кровопотери и риска тромбоэмболических осложнений;
3. Соотношение результатов оценки состояния пациента с помощью шкал HAS-BLED и CHA2DS2-VASc в рамках разработанной Русской классификации позволяет провести **стратификацию рисков** рецидива кровотечения и тромбоэмболических осложнений;
4. Применение «Московской классификации» позволяет с высокой степенью эргономичности перейти к клиническим рекомендациям, как руководству для определения дальнейшей тактики ведения пациентов с тяжелой коморбидной патологией.

Заключение

Предлагаемая «Московская классификация» повреждений слизистой пищеварительного тракта нестероидными противовоспалительными и препаратами для понижения свертывания крови (Л. Б. Лазебник, Г. В. Белова) является свидетельством медицины «Трех П» – персонифицированной, профилактической и предиктивной, так как за простой формулой стоит учет значительного числа гендерных, анамнестических, функциональных и клинико-лабораторных показателей.

Применение «Московской классификации» относится к системе поддержки принятии решения в отношении тактики ведения крайне сложной категории пациентов с тяжелой коморбидной патологией.

Литература | Reference

1. *D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, Spertus JA, Krumholz HM.* Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. Circulation. 2015;131:1324–1332. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012293.
2. *Dreyer RP, Wang Y, Strait KM, Lorenze NP, D'Onofrio G, Bueno H, Lichtman JH, Spertus JA, Krumholz HM.* Gender differences in the trajectory of recovery in health status among young patients with acute myocardial infarction: results from the variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) study. Circulation. 2015;131:1971–1980. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014503.
3. *Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, Stone GW, Serruys PW, Wijns W, Weisz G, Camenzind E, Steg PG, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Galatius S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail GW, Itchhaporia D, Mehta L,*

Ortega R, Kim HS, Valgimigli M, Kastrati A, Chieffo A, Mehran R. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. Lancet. 2013;382:1879–1888. doi: 10.1016/S0140–6736(13)61782–1.

4. *Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, Turkbey E, Chevalier K, Brancati F, Becker D, Vaidya D.* Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. Diabetes Care. 2014;37:830–838. doi: 10.2337/dc13–1755
5. *Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, Geda M, Bueno H, Spertus JA, Krumholz HM, Lichtman JH.* Sex differences in cardiac risk factors, perceived risk, and health care provider discussion of risk and risk modification among young patients with acute myocardial infarction: The VIRGO Study. J Am Coll Cardiol. 2015;66:1949–1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
6. *Wilmont KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V.* Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 Through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. Circulation. 2015;132:997–1002. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293.
7. 1-Й Всероссийский Форум антикоагулянтной терапии (ФАКТ-2016): сборник тезисов докладов на конференции Язык: русский ISBN: 978–5–7396–0357–9, 2016, 64с, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Москва).

   1 VserossiiskyForum antocoagulintnoy terpii (FAKT-2016): sbornik tezisov I dokladov na konferencii yasik russkiy ISBN: 978–5–7396–0357–9, 2016,64s, Pervii Moskovskii medicinsky universitet im. I. M. Sehenova Ministerstva zdravooshranenia I socialnogo razvitiya (Moskva)
8. *Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenber ger H, Towfighi A, Albert MA;* American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Bloo. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. Circulation. 2013;127:1254–1263, e1. doi: 10.1161/CIR.0b013e318287cf2f.
9. *Tamis-Holland JE, Lu J, Korytkowski M, Magee M, Rogers WJ, Lopes N, Mighton L, Jacobs AK; BARI 2D Study Group.* Sex differences in presentation and outcome among patients with type 2 diabetes and coronary artery disease treated with contemporary medical therapy with or without prompt revascularization: a report from the BARI 2D Trial (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes). J Am Coll Cardiol. 2013;61:1767–1776. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.062.
10. *Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, Milford-Beland S, Fitzgerald S, Hermann A, Messenger J, Moussa I, Garratt K, Rumsfeld J, Brindis RG.* A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. J Am Coll Cardiol. 2012;60:2017–2031. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.966.
11. *Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Herings RM, Bots ML.* Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998–2010. Eur Heart J. 2013;34:3198–3205. doi: 10.1093/eurheartj/eht368.
12. *Ступин В. А., Баглаенко М. В., Канн В. И., Силуянов С. В., Тропинин Р. Ю., Ардабацкий Л. Р., Соколов Р. С., Мартиросов А. В.* Структура летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. // Хирургия им. Н. И. Пирогова.– 2013.–No5.– С. 31–35/.

   Stupin V. A., Baglaenko M. V., Kann V. I., Siluyanov S. V., Tropinin R. U., Ardabatskii L. R., Sokolov R. S., Martirosov A. V. Struktura lrtalnosti ghbyazvennish gastroduodenalnish krovotecheniyash.//Chirurgiya im.N.I.Pirogova.-2013.-N5.-S.31–35/.
13. *Иванова Е. В.* Возможности современных методов энтероскопии в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки / Е. В. Иванова, Е. Д. Федоров, О. И. Юдин и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2010.– № 5 – С. 104–112.

   Ivanova E. V. Vozmognosti sovremennich metodov enteroscopii v diagnostike I lechenii zabolevanii tonkoi kishki/ Ivanova E. V., Fedorov E. D., Yudin O. I.i dr.// Eksperimentalnaya I klinicheskaya gsatroenterologiya-2010.-N5-S.104–112/
14. *Федоров Е, Д., Юдин О. И., Петров Д. Ю., Степнов, М.В., Иванова Е. В.* Эффективность применения эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в сравнении с биполярной диатермокоагуляцией при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2008.–No 6.– С. 33–37.

   Fedorov E. D., Yudin O. I., Petrov D. U., Stepnov M. V., Ivanova E. V. Effektivnost primeneniya endoscopicheskoya argonoplazmennoyi coaguliacii v sravnenii s bipoliarnoy diatermocoaguliaciey pri yazvennish gastroduodenalnish krovotecheniyash.// Rossiisky gurnal gastroenterologii, gepatologii, coloproctologii.-2008.-N6.-S.33–37.
15. *Иванова Е. В.* Диагностическая и лечебная эндоскопия тонкой кишки с использованием однобаллонного энтероскопа / Е. Д. Федоров, Е. В. Иванова, М. Е. Тимофеев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2008.– Прилож. № 32 – С. 185.

   Ivanova E. V. Diagnosticheskaya i lechebnaya endoscopiya tonkoyi kishki c ispolzovaniem odnoballonnogo enteroskopa/ E. D. Fedorov, E. V. Ivanova, M. E. Timofeev i dr.// Rossiisky gurnal gastroenterologii, gepatologii, coloproctologii.-2008.-Prilog. N32.-S.185.
16. *Fedorov E., Ivanova E., Timofeev M., Yudin O.* The extent, limits and complications of diagnostic and therapeutic single-balloon enteroscopy in patients with small bowel abnormalities. Gut 2009, Vol.57, A233
17. Guidelines for the management of atrial fibrillation, ESC, 2010 // European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq278
18. *Haely J. S., Eikelboom J., Douketis J.* Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial // Circulation 2012;126:343–8
19. Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update: A Report From the American Heart Association //*Circulation* 2010;121; e46-e215
20. *Hawkins NM, Scholes S, Bajekal M, Love H, O'Flaherty M, Raine R, Capewell S.* The UK National Health Service: delivering equitable treatment across the spectrum of coronary disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6:208–216. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000058
21. *Lip GY et al.* Identifying patients at risk of stoke despite anticoagulation // Stroke 2010 in press
22. *Ko DT, Wijeysundera HC, Udell JA, Vaccarino V, Austin PC, Guo H, Velianou JL, Lau K, Tu JV.* Traditional cardiovascular risk factors and the presence of obstructive coronary artery disease in men and women. Can J Cardiol. 2014;30:820–826. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.032.
23. *Rechenmacher S. J., Fang J. C.* Bridging anticoagulation: primum non nocere // J Am Coll Cardiol, 2015, 66:1392–1403.
24. *Sherwood M. W. et al.* Perioperative Management of Patients on the New Oral Anticoagulants// Circulation. 2014;129:1850–1859

ОСТРЫЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЭРОЗИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ФУНКЦИЙ ЖЕЛУДКА В ИХ РАЗВИТИИ

Осадчий В. А., Буканова Т. Ю., Быкова Н. И.
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Тверь, Россия)

ACUTE GASTRODUODENAL EROSIONS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE: CLINICAL AND ENDOSCOPIC FEATURES AND THE ROLE OF MICROCIRCULATORY AND GASTRIC SECRETION DISORDERS IN THEIR DEVELOPMENT

Osadchiy V. A., Bukanova T. Yu., Bykova N. I.
Tver State Medical University (Tver, Russia)

Для цитирования: Осадчий В. А., Буканова Т. Ю., Быкова Н. И. Острые гастродуоденальные эрозии у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью: клинико-эндоскопические особенности и значение нарушений микроциркуляции и функций желудка в их развитии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Osadchiy V. A., Bukanova T. Yu., Bykova N. I. Acute gastroduodenal erosions in patients with coronary artery disease and chronic heart failure: clinical and endoscopic features and the role of microcirculatory and gastric secretion disorders in their development. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Буканова Таисия Юрьевна
Bykova Natalia I.
tais87@list.ru

Осадчий Виталий Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России
Буканова Таисия Юрьевна — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России
Быкова Наталья Игоревна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России
Osadchiy Vitaly Anatolevich PhD, Professor, Department of Therapy, Tver State Medical University
Bukanova Taisia Yurievna Postgraduate student, Department of Therapy, Tver State Medical University
Bykova Natalia Igorevna 5th year student, Medical Faculty, Tver State Medical University

Резюме

Цель исследования. Изучить клинико-эндоскопические особенности острых гастродуоденальных эрозий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), уточнить роль расстройств локальной микроциркуляции и желудочной секреции в их развитии.

Материалы и методы. Обследовано 94 больных ИБС с ХСН, которые в зависимости от тяжести недостаточности кровообращения и наличия острых эрозий были разделены на четыре группы. Методиками, адаптированными к особенностям течения патологии сердечно-сосудистой системы, выяснялось состояние гастродуоденальной зоны и микроциркуляции в ее слизистой оболочке, оценивались изменения желудочной секреции.

Результаты. Установлено, что острые эрозии при ХСН I–IIa стадии обычно представляли собой немногочисленные, небольшие дефекты тканей с локализацией в теле и (или) антральном отделе желудка. Эрозии у больных ХСН IIб-III стадии были множественными, мелких или средних размеров и занимали значительные участки слизистой тела, антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки.

Клиника острых эрозий при ХСН I–IIa стадии определялась нестойкими нерезко выраженными болями в эпигастрии и признаками желудочной диспепсии. При ХСН IIб-III стадии доминировали упорные диспепсические расстройства, а проявления умеренно выраженного болевого синдрома отходили на второй план.

Развитию острых эрозий при ХСН способствовали тромбогеморрагические микроциркуляторные расстройства в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, выраженность которых увеличивалась по мере нарастания тяжести недостаточности кровообращения. Эти изменения сопровождались нарушениями функционального состояния желудка. При ХСН I–IIa стадии они проявлялись повышением активности кислотно-пептического фактора в сочетании с умеренным подавлением выработки компонентов защитной слизи, а при ХСН IIб-III стадии — усилением образования пепсиногена и подавлением секреции гастромукопротеидов при нормальной кислотной продукции.

Заключение. Острые гастродуоденальные эрозии у больных ИБС с ХСН имеют ряд клинико-эндоскопических и патогенетических особенностей, которые определяются преимущественно тяжестью недостаточности кровообращения.

Ключевые слова: острые гастродуоденальные эрозии, хроническая сердечная недостаточность, клинико-эндоскопические особенности, изменения желудочной секреции, нарушения терминального кровотока

Summary

Aim. To investigate clinical and endoscopic features of acute gastroduodenal erosions in patients with coronary artery disease (CAD) and chronic heart failure (CHF), to clarify the role of local microcirculatory and gastric secretion disorders in their development.

Material and methods. The study included 94 patients with CAD with CHF, which were divided into four groups, depending on the severity of CHF and the presence of acute erosions. The state of the gastroduodenal zone and terminal blood flow in its mucosa, the changes of gastric secretion were evaluated with methods, adapted to the severity of the patients' condition and the peculiarities of the cardiac pathology.

Results. It was found that usually acute erosions in CHF I–IIa stage represented a few, small defects of tissues with localization in the body and (or) antral part of the stomach. Erosions in patients with CHF IIb-III stage were multiple, small or medium in size and occupied significant areas of the mucosa of the body and the antrum of the stomach and the bulb of the duodenum.

Clinical presentation of acute erosions in CHF I–IIa stage was determined as unstable unsharply expressed epigastric pain and signs of gastric dyspepsia. In CHF IIb-III stage, stable dyspepsia dominated, while the symptoms of a mild pain syndrome receded into the background.

The development of acute erosions in CHF was promoted by thrombohemorrhagic microcirculatory disorders in the gastroduodenal mucosa, the severity of which increased jointly to the severity of CHF. These changes were accompanied by abnormalities of gastric secretion, which were manifested by activation of the acid-peptic factor in combination with moderate suppression of the protective mucus components production in CHF I–IIa stage, and by increased pepsinogen and inhibition of protective mucus production, normal acid secretion — in CHF IIb-III stage.

Conclusion. Acute gastroduodenal erosions in patients with CAD with CHF have a number of clinical, endoscopic and pathogenetic features, which are determined mainly by the severity of CHF.

Key words: acute gastroduodenal erosions, chronic heart failure, clinical and endoscopic features, changes of gastric secretion, local microcirculatory disorders

Введение

Острые гастродуоденальные эрозии являются довольно распространенным экстракардиальным патологическим процессом, сопутствующим ишемической болезни сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1–3 и др.]. Они могут становится причиной кровотечений, которые ухудшают состояние пациентов и требуют существенной коррекции медикаментозной терапии [4–6 и др.]. При этом, некоторые вопросы, касающиеся их клинико-эндоскопических и патогенетических особенностей, требуют дальнейшего изучения.

Так, некоторые исследователи [6] полагают, что эндоскопические признаки симптоматических острых эрозий не имеют существенных отличий в зависимости от ассоциированного с ним заболевания. Однако, согласно исследованиям K. Raja et al. [2], при ХСН они нередко носят геморрагический характер, а окружающая их слизистая имеет мозаичный вид из-за сочетания очагов атрофии и цианотичной гиперемии. Большинство авторов [2, 5, 7 и др.] выявляли острые эрозии у лиц, страдающих недостаточностью кровообращения, в теле и (или) антральном отделе желудка. В то же время, по данным Л. А. Звенигородской и соавт. [8], они довольно часто определяются и в луковице двенадцатиперстной кишки (ДК). Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская [1], И. В. Ярема и соавт. [5], А. Н. Бойко [7] констатировали, что острые эрозии у больных ХСН возникают преимущественно на фоне выраженных атрофических и дистрофических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

В работах, касающихся клинических признаков острых эрозий при ХСН, нередко приводятся сведения, что они проявляются, как правило, нерезко выраженными абдоминальными болями и (или) диспепсическими расстройствами [1, 7, 9 и др.]. Однако, по мнению ряда авторов [4, 5, 10] эрозивный процесс может длительно протекать бессимптомно и дебютировать признаками желудочно-кишечного кровотечения.

Развитие острых эрозий у пациентов с ХСН может быть обусловлено влиянием целого ряда местных и системных факторов, роль которых в условиях коморбидности может существенно варьировать [11]. Некоторые авторы связывают их формирование преимущественно с тяжелыми микроциркуляторными расстройствами, другие – с разноплановыми изменениями функционального состояния желудка [5, 12]. В ряде работ приоритетное значение в развитии эрозивного процесса отводится систематическому приему ульцерогенных лекарственных средств и персистенции *H. pylori* [4, 6, 9 и др.]. Однако патогенетическая значимость этих факторов оценивается неоднозначно и требует дальнейшего уточнения.

Учитывая изложенное, целью настоящего исследования стало изучение клинико-эндоскопических особенностей острых гастродуоденальных эрозий у больных ИБС с ХСН, уточнение роли расстройств локальной микроциркуляции и желудочной секреции в их развитии.

Материалы и методы

Обследовано 94 больных ИБС с ХСН, которые в зависимости от тяжести недостаточности кровообращения и наличия острых гастродуоденальных эрозий были разделены на четыре группы, близкие по полу, возрасту и особенностям течения патологии сердечно-сосудистой системы (Табл. 1). Первую составили 22 пациента с ХСН I–IIa стадии, а вторую – 32 пациента с ХСН IIб-III стадии и острыми эрозиями желудка и ДК. В третью группу были включены 20 больных с ХСН I–IIa стадии, а в четвертую – 20 больных с ХСН IIб-III стадии без признаков поражения гастродуоденальной зоны.

Диагноз ИБС устанавливался согласно классификации Всемирной организации здравоохранения с дополнениями Всероссийского научного общества кардиологов (2007) и European Society of Cardiology (2013). Тяжесть ХСН оценивалась в соответствии с классификацией Общества специалистов по сердечной недостаточности (2002, с дополнениями от 2016 года).

Гастродуоденальные эрозии выявлялись по результатам общеклинического и эндоскопического исследования, а их характер оценивался по классификации Российского эндоскопического общества (2001). Тяжесть кровопотери у лиц с клиникой желудочно-кишечных кровотечений определялась по критериям В. К. Гостищева, М. А. Евсеева (2005).

Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась с помощью гастроинтестинального видеоэндоскопа Olympus GIF-Q150 с системным видеоцентром CV-150 (Olympus Corporation, Япония). Она имела плановый отсроченный характер и проводилась по стабилизации состояния больных. Критериями стабилизации считались: уменьшение выраженности симптомов недостаточности кровообращения до I–IIa стадии, достижение нормативных гемодинамических показателей, отсутствие приступов стенокардии в течение 5–7 суток до исследования и ишемических изменений сегмента ST-T, латентных пароксизмальных аритмий и нарушений проводимости по данным суточного мониторирования ЭКГ за 2–3 дня до исследования, а также удовлетворительная переносимость пациентами физической активности в режиме малых нагрузок. У лиц с клиникой ХСН I–IIa стадии эндоскопическое исследование, как правило, проводилось на 3–5 сутки, а у лиц с явлениями ХСН IIб-III стадии – на 10–12 сутки лечения. При подготовке больных к эзофагогастродуоденоскопии использовались транквилизаторы бензодиазепинового ряда, антиангинальные и антиаритмические средства с учетом особенностей течения заболевания и их эффективности в процессе предшествующего лечения. При выполнении премедикации исключалось применение холинолитиков, вызывающих тахикардию и обладающих аритмогенным действием. Осложнений эндоскопии у обследованных больных не отмечалось.

Оценка состояния терминального кровотока в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны проводилась по результатам микроскопии гистологических препаратов ее биоптатов, полученных в ходе эндоскопического исследования из области острых эрозий, окрашенных гематоксилин-эозином, по Маллори и Ван-Гизону. Характер и тяжесть микроциркуляторных расстройств определялись по методике В. А. Ткачева и соавт. (1991) в модификации В. А. Осадчего (2004).

С учетом особенностей течения патологии сердечно-сосудистой системы секреторная функция желудка изучалась комплексом неинвазивных, беззондовых методик. Активность кислотно-пептического фактора устанавливалась по уровню гастрина-17, пепсиногена-1 и пепсиногена-2 в сыворотке крови, определявшихся методом иммуноферментного анализа при помощи тест-системы «Гастропанель» (Biohit, Финляндия). О характере изменений гастромукопротеидобразующей функции желудка судили по содержанию гексоз сыворотки крови, фукозы сыворотки крови и фукозы мочи (по методике П. Д. Рабиновича). Состояние желудочной секреции изучалось в 1–5 сутки лечения до назначения антисекреторных препаратов.

Всем пациентам проводилось лечение в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности, утвержденным приказом МЗ РФ № 1554н от 24 декабря 2012. У больных с клиническими признаками патологического процесса в гастродуоденальной зоне исключалось применение антикоагулянтов, антиагрегантов и других групп препаратов, обладающих ульцерогенным действием. Таким пациентам назначалась диета № 1

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	Больные с гастродуоденальными эрозиями		Больные без признаков поражения желудка и ДК	
	ХСН I–IIa стадии (n=22)	ХСН IIб-III стадии (n=32)	ХСН I–IIa стадии (n=20)	ХСН IIб-III стадии (n=20)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Пол: – мужчины	10 (45,5)	13 (40,6)	9 (45,0)	8 (40,0)
– женщины	12 (54,5)	19 (59,4)	11 (55,0)	12 (60,0)
Средний возраст, лет	68,91±6,04	70,97±5,84	66,95±5,75	71,45±5,55
Ассоциированные формы ИБС:				
– стенокардия напряжения	18 (81,8)	28 (87,5)	15 (75,0)	17 (85,0)
– постинфарктный кардиосклероз	13 (59,1)	17 (53,1)	12 (60,0)	11 (55,0)
– постоянная форма фибрилляции предсердий	5 (22,7)	18 (56,25)	5 (25,0)	11 (55,0)
– блокада ножек пучка Гиса	2 (9,1)	4 (12,5)	1 (5,0)	2 (10,0)
Артериальная гипертензия	9 (40,9)	15 (46,9)	8 (40,0)	9 (45,0)

и лекарственные средства, обладающие антисекреторным и цитопротективным действием.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 19.0 с применением bootstrap варианта однофакторного дисперсионного анализа, апостериорного критерия Тьюки, парного t-критерия, критерия Уилкоксона и критерия χ^2 Пирсона. Пороговой статистической значимостью считали величину P<0,05 (95%).

Результаты

Оценка результатов эндоскопического исследования показала, что острые эрозии у больных ХСН I–IIa стадии обычно имели вид мелких плоских дефектов линейной или округлой формы, которые небольшими скоплениями, включавшими до 10–20 дефектов, располагались на фоне нерезко отечной и гиперемированной слизистой. Они локализовались, преимущественно, в области тела и (или) антрального отдела желудка или одновременно в антруме и луковице ДК. В 59,1% случаев им сопутствовала очаговая атрофия тела и (или) антрального отдела желудка.

Острые эрозии у пациентов с ХСН IIб-III стадии, представляли собой множественные, плоские или приподнятые за счет отека тканей дефекты округлой или овальной формы и нередко средней величины. Их скопления, состоявшие из нескольких десятков вновь образованных и эпителизирующихся эрозий, часто занимали значительные участки слизистой тела, антрального отдела желудка и (или) луковицы ДК, которая представлялась рыхлой и резко отечной. Во всех случаях эрозиям сопутствовали выраженные очагово-атрофические изменения слизистой оболочки тела и (или) антрального отдела желудка.

В ходе общеклинического обследования установлено, что острые эрозии у больных ХСН I–IIa стадии проявлялись эпизодическими неотчетливыми болями в эпигастральной области (63,6%) и симптомами желудочной диспепсии (54,5%) в виде отрыжки и (или) тошноты. Им сопутствовала, как правило, слабая болезненность при пальпации в эпигастрии (68,1%). У 9,1% обследованных отмечались симптомы гастродуоденальных кровотечений в виде черной окраски стула без изменений его консистенции или по типу «овечьего кала», нередко сопровождавшихся признаками легкой кровопотери. Клинические проявления эрозивного процесса обычно были преходящими и ликвидировались в течение нескольких суток.

В клинике острых эрозий при ХСН IIб-III стадии доминировали диспепсические расстройства (90,6%), в частности, упорная отрыжка, тошнота, и (или) изжога, обычно в виде сочетания нескольких симптомов, возникавших после приема пищи или без четкой связи с ним. У 53,1% пациентов отмечались частые длительные боли в эпигастрии и правом подреберье умеренной интенсивности. Они сопровождались нерезко выраженной болезненностью при пальпации живота (65,6%) и нередко – слабо положительным симптомом Менделя (28,1%). Признаки желудочно-кишечного кровотечения в виде черного оформленного стула по типу «овечьего кала» или без изменений его консистенции определялись в 18,8% случаев. Причем, примерно у половины таких больных они приводили к развитию легкой кровопотери. Симптомы острых эрозий постепенно, в течение 10–12 суток, становились менее выраженными или полностью купировались.

Выяснение состояния микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и ДК показало, что у больных с острыми эрозиями, сопутствовавшими ХСН I–IIa стадии, ее нарушения имели тромбогеморрагический характер. Они проявлялись нерезко выраженным или умеренным расширением капилляров и венул, некоторым утолщением их стенок за счет фибриноидного и мукоидного набухания, а в ряде случаев – развитием единичных микроаневризм. Одновременно зафиксировано полнокровие этих микрососудов с явлениями мелкозернистой агрегации эритроцитов и пристеночными микротромбами. По периферии капилляров и венул наблюдались, как правило, слабый отек и отдельные небольшие кровоизлияния по типу эритроцитарной диссеминации, располагавшиеся, в основном, на уровне дна желез. Выявленные нарушения микроциркуляции отражались (Табл. 2) достоверным (P<0,001) повышением периваскулярного, сосудистого, внутрисосудистого и общего микроциркуляторного индексов.

У пациентов с острыми гастродуоденальными эрозиями, сочетавшимися с ХСН IIб-III стадии и отмечались более тяжелые тромбогеморрагические расстройства терминального кровотока, которые характеризовались, преимущественно, умеренным расширением подавляющего большинства капилляров и венул, утолщением и аневризматическими выпячиваниями их стенок. Одновременно выявлялось сужение и (или) облитерация просвета большей части артериол за счет продуктивного эндартериита. Этому сопутствовало полнокровие капилляров и венул, в которых отмечалось множество крупных ригидных эритроцитарных агрегатов, пристеночных или обтурирующих микротромбов. В периваскулярных тканях определялся умеренный, реже – выраженный, отек, обширные эритроцитарные диссеминации в толще слизистой оболочки и на уровне дна желез, меж- или подэпителиальные микрогематомы. Примерно в половине случаев такие изменения сопровождались умеренно выраженными фиброзными изменениями собственной пластинки слизистой оболочки вблизи отдельных артериол по типу «луковичного фиброза». Значения парциальных и общего микроциркуляторного индекса были существенно (P<0,001) выше аналогичных показателей у здоровых лиц и, как правило, значительно (P<0,05) выше таковых у больных ХСН I–IIa стадии с острыми эрозиями.

Оценкой состояния желудочной секреции установлено, что у больных с острыми эрозиями, ассоциированными с ХСН I–IIa стадии, определялось

Таблица 2.
Показатели микроциркуляции ($X+s_x$) в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны у больных с острыми гастродуоденальными эрозиями в зависимости от тяжести ХСН

Примечание:
Р – уровень статистической значимости различий со здоровыми; Р 1 – по сравнению с больными ХСН I–IIа стадии

Микроциркуляторный индекс, баллы	Здоровые (n=16)	Больные с острыми гастродуоденальными эрозиями				
		ХСН I–IIа стадии (n=22)	Р	ХСН IIб-III стадии (n=32)	Р	P_1
Периваскулярный	0,19±0,07	4,68±1,28	<0,001	7,94±0,87	<0,001	<0,05
Сосудистый	0,13±0,07	3,86±0,82	<0,001	6,58±1,09	<0,001	>0,05
Внутрисосудистый	0,31±0,14	2,42±0,72	<0,001	6,15±1,18	<0,001	<0,001
Общий	0,63±0,28	10,96±1,73	<0,001	20,67±1,97	<0,001	<0,001

Таблица 3.
Показатели желудочной секреции ($X+s_x$) у больных ХСН I–IIа стадии в зависимости от наличия острых гастродуоденальных эрозий

Примечание:
Р – уровень статистической значимости различий со здоровыми; P_1 – с больными с острыми гастродуоденальными эрозиями

Показатели желудочной секреции	Здоровые (n=10)	Больные ХСН I–IIа стадии				
		с гастродуоденальными эрозиями (n=22)	Р	без признаков поражения желудка и ДК (n=20)	Р	P_1
Гастрин-17; пмоль/л	4,62±1,17	1,95±0,56	<0,05	4,47±0,69	>0,2	<0,05
Пепсиноген-1; мг/л	74,38±4,15	106,96±6,58	<0,001	76,75±4,84	>0,2	<0,001
Пепсиноген-2; мг/л	7,26±1,32	13,16±1,39	<0,05	7,84±0,89	>0,2	<0,001
Гексоза сыворотки крови, мг/л	1620,0±36,20	1474,58±69,42	>0,05	1604,89±42,57	>0,2	>0,1
Фукоза сыворотки крови, мг/л	148,02±4,91	134,12±3,87	<0,05	146,58±3,16	>0,2	<0,05
Фукоза мочи, мг/сут	50,70±1,33	41,56±2,02	<0,001	48,32±1,48	>0,2	<0,01

Таблица 4.
Показатели желудочной секреции ($X+s_x$) у больных ХСН IIб-III стадии в зависимости от наличия острых гастродуоденальных эрозий

Примечание:
Р – уровень статистической значимости различий со здоровыми; P_1 – с больными с острыми гастродуоденальными эрозиями; * – Р<0,05 по сравнению с аналогичными показателями у больных ХСН I–IIа стадии

Показатели желудочной секреции	Здоровые (n=10)	Больные ХСН IIб-III стадии				
		с гастродуоденальными эрозиями (n=32)	Р	без признаков поражения желудка и ДК (n=20)	Р	P_1
Гастрин-17; пмоль/л	4,62±1,17	6,19±1,26*	>0,2	7,16±1,25	>0,1	>0,2
Пепсиноген-1; мг/л	74,38±4,15	113,34±7,01	<0,001	66,85±3,26	>0,1	<0,001
Пепсиноген-2; мг/л	7,26±1,32	14,06±2,25	<0,01	7,04±0,56	>0,2	<0,001
Гексоза сыворотки крови, мг/л	1620,0±36,20	1315,17±38,74	<0,001	1364,54*±33,27	<0,001	>0,2
Фукоза сыворотки крови, мг/л	148,02±4,91	112,93±6,48*	<0,001	124,15*±5,82	<0,001	>0,05
Фукоза мочи, мг/сут	50,70±1,33	30,22±1,78*	<0,001	36,74*±1,42	<0,001	<0,01

усиление кислото- и пепсиногенобразующей функции желудка, проявлявшееся (Табл. 3) заметным (Р<0,05) снижением уровня гастрина-17 и повышением содержания пепсиногена-1 и пепсиногена-2 сыворотки крови. Активация кислотно-пептического фактора сочеталась с угнетением выработки гастромукопротеидов в виде некоторого (Р>0,05) уменьшения уровня гексоз сыворотки крови и существенного (Р<0,05) снижения содержания фукозы в сыворотке крови и моче. У больных ХСН I–IIа стадии без признаков поражения гастродуоденальной зоны изучаемые показатели функционального состояния желудка практически не отличались от нормативных.

Острым эрозиям при ХСН IIб-III стадии сопутствовало усиление пепсиногенобразующей функции желудка в сочетании с угнетением секреции мукополисахаридов. Кислотная продукция, при этом, оставалась нормальной. Эти изменения отражались (Табл. 4) значительным (Р<0,01) повышением уровня пепсиногена-1 и пепсиногена-2 в сыворотке крови, заметным (Р<0,05) снижением содержания гексоз и фукозы сыворотки крови и фукозы мочи. У пациентов с клиникой ХСН IIб-III стадии, не имевших признаков поражения желудка и ДК, отмечалось выраженное снижение выработки гастромукопротеидов при нормальной активности кислотно-пептического фактора.

Обсуждение

Обобщая полученные данные, следует отметить, что эндоскопические, клинические и патогенетические особенности острых гастродуоденальных эрозий при ХСН обусловлены преимущественно тяжестью недостаточности кровообращения.

Так, острые эрозии при ХСН I–IIа стадии представляют собой немногочисленные плоские дефекты слизистой оболочки тела и (или) антрального отдела желудка небольших размеров, в то время как при ХСН IIб-III стадии они имеют вид множественных плоских или приподнятых за счет отека тканей дефектов, нередко достигающих средней величины и занимающих значительные участки слизистой тела, антрального отдела желудка и луковицы ДК.

По клиническим данным, острые эрозии у больных ХСН I–IIа стадии сопровождаются нестойкими нерезко выраженными болями в эпигастрии и признаками желудочной диспепсии. При ХСН IIб-III стадии ведущим является сочетание упорных диспепсических расстройств, тогда как симптомы умеренно выраженного болевого синдрома отходят на второй план.

В основе развития острых эрозий у больных ХСН лежат тромбогеморрагические нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и ДК, проявляющиеся микротромбозом капилляров и венул, их расширением и полнокровием, отеком и кровоизлияниями в периваскулярные ткани. При этом, выраженность этих расстройств увеличивается по мере нарастания тяжести недостаточности кровообращения.

Возникновению эрозивного процесса при ХСН сопутствуют нарушения секреторной функции желудка. У больных ХСН I–IIа стадии они проявляются значительным повышением активности кислотно-пептического фактора и умеренным угнетением выработки гастромукопротеидов, тогда как, при ХСН IIб-III стадии важное значение в их формировании имеет подавление продукции защитной слизи.

Таким образом, острые гастродуоденальные эрозии при ХСН имеют ряд клинико-эндоскопических и патогенетических особенностей, которые следует учитывать при разработке плана диагностических и лечебных мероприятий.

Литература | Reference

1. *Лазебник Л.Б., Звенигородская Л. А.* Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения.– М.: Анахарсис, 2003.– 136 с.
   Lazebnik L. B.. Zvenigorodskaya L. A. Khronicheskaya ishemicheskaya bolezn organov pishchevareniya.– M.: Anakharsis. 2003.– 136 s.
2. *Raja K. et al.* An endoscopic study of upper-GI mucosal changes in patients with congestive heart failure // Gastrointest. Endosc.– 2004.– Vol. 60(6).– P. 887–893.
3. *Ruiz-Laiglesia F.J. et al.* Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry // QJM.– 2014.– Vol. 107(12).– P. 989–994.
4. *Русская Л. В.* Желудочно-кишечные кровотечения у больных с хронической сердечной недостаточностью и сочетанной патологией // Рос. кардиол. журнал.– 2008.– № 5.– С. 31–36.
   Russkaya L. V. Zheludochno-kishechnyye krovotecheniya u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu i sochetannoy patologiyey // Ros. kardiol. zhurnal.– 2008.– № 5.– S. 31–36.
5. *Ярема И.В. и соавт.* Острые эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения у больных ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными болезнями и хроническими обструктивными болезнями легких // Хирург.– 2009.– № 12.– С. 5–13.
   Yarema I. V. i soavt. Ostryye erozivno-yazvennyye gastroduodenalnyye porazheniya u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa. tserebrovaskulyarnymi boleznyami i khronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkikh // Khirurg.– 2009.– № 12.– S. 5–13.
6. *Shi H., Wu B. Y., Gong Y.* A retrospective analysis of clinical characteristics and mortality of gastrointestinal bleeding in 414 elderly patients // Zhonghua Nei Ke Za Zhi.– 2011.– Vol. 50(8).– P. 642–645.
7. *Бойко А. Н.* Эффект тиотриазолина и состояние слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori*-негативных гастропатиях у больных хронической сердечной недостаточностью // Международ. мед. журнал.– 2011.– № 4.– С. 25–30.
   Boyko A. N. Effekt tiotriazolina i sostoyaniye slizistoy obolochki zheludka pri *Helicobacter pylori*-negativnykh gastropatiyakh u bolnykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu // Mezhdunarod. med. zhurnal.– 2011.– № 4.– S. 25–30.
8. *Звенигородская Л.А., Крюкова Н. Б., Макарьева Е.Д.* Изменения тонкой кишки у больных с хронической недостаточностью кровообращения // Рос. гастроэнтерол. журнал.– 1998.– № 2.– С. 79.
   Zvenigorodskaya L. A.. Kryukova N. B.. Makaryeva E. D. Izmeneniya tonkoy kishki u bolnykh s khronicheskoy nedostatochnostyu krovoobrashcheniya // Ros. gastroenterol. zhurnal.– 1998.– № 2.– S. 79.
9. *Franceschi M. et al.* Acid-related disorders in the elderly // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.– 2009.– Vol. 23(6).– P. 839–848.
10. *McGee M.F., Rosen M. J., Ponsky J. L.* Management of Acute Gastrointestinal Hemorrhage // Advances in Surgery.– 2006.– Vol. 40.– P. 119–158.
11. *Leontiadis G.I., Molloy-Bland M.P., Moayyedi P., Howden C. W.* Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol.– 2013.– Vol. 108(3).– P. 331–345.
12. *Sandek A. et al.* Intestinal Blood Flow in Patients with Chronic Heart Failure: A Link with Bacterial Growth, Gastrointestinal Symptoms, and Cachexia // J. Am. Coll. Cardiol.– 2014.– Vol. 64 (11).– P. 1092–1102.

УДК 616.12–009.72:616.33/34–002

ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Приходько М. Н., Приходько Л. О., Колеватых Е. П., Иконников С. В., Симонова Ж. Г.
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

ASSESSMENT OF THE ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF *HELICOBACTER PYLORI* IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA WITH CONCOMITANT GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Prikhodko M. N., Prikhodko L. O., Kolevatykh E. P., Ikonnikov S. V., Simonov Zh.G.
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Для цитирования: Приходько М. Н., Приходько Л. О., Колеватых Е. П., Иконников С. В., Симонова Ж. Г. Оценка антибиотикочувствительности *Helicobacter pylori* у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Prikhodko M. N., Prikhodko L. O., Kolevatykh E. P., Ikonnikov S. V., Simonov Zh.G. Assessment of the antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in patients with stable angina with concomitant gastroduodenal pathology. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Приходько Максим Николаевич
Prikhodko Maksim N.
pm.150291@yandex.ru

Приходько М. Н.— ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, кафедра госпитальной терапии, аспирант
Приходько Л. О.— ФГБОУ ВО Вятская ГСХА, кафедра диагностики, терапии, морфологии и фармакологии, аспирант
Колеватых Е. П.— ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии, доцент, к.м.н.
Иконников С. В.— врач-эндоскопист КОГБУЗ Кировская областная клиническая больница
Симонова Ж. Г.— ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, кафедра госпитальной терапии, профессор, д.м.н.
Prikhodko M. N.— FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, Department of Advanced Therapy, Post-graduate
Prikhodko L. O.— FSBEI HE Vatskay SMA, Department of Diagnostics, Therapies, Morphology and Pharmacology, Post-graduate
Ikonnikov S. V.— Kirov regional Teaching Hospital, Doctor endoscopist
Kolevatykh E. P.— FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, Head of the Department of Microbiology and Virology, associate professor
Simonova Z. G.— FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, Department of Advanced Therapy, Professor, MD

Резюме

Цель исследования. Оценить антибиотикочувствительность штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных от больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией, методом бактериологического тестирования.

Материал и методы. Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе в исследование последовательно были включены 46 больных стабильной стенокардией с сочетанием *H. pylori* — ассоциированной гастродуоденальной патологии. Во время проведения эндоскопического исследования методом эзофагогастродуоденоскопии был осуществлен забор гастробиоптатов для микробиологического исследования. Методом бактериологического тестирования определялась чувствительность анализируемых изолятов штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам (in vitro). На втором этапе больным (n=46) на фоне базисной терапии была проведена эрадикационная терапия: в I группе (n=25) с учетом антибиотикочувствительности *H. pylori*, во II группе (n=21) без учета антибиотикочувствительности. После проведения эрадикации у всех больных (n=46) был осуществлен контроль эффективности терапии методом ИФА (определение антигена *H. pylori* в стуле).

Результаты. На первом этапе у 45,7% больных была обнаружена резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу, у 4,4% больных — к левофлоксацину. К препаратам стандартной тройной линии эрадикации резистентности штаммов бактерии не было установлено. Умеренная и высокая чувствительность изолятов *H. pylori* к кларитромицину была выявлена у 56,5% и 39,1% больных, соответственно. Умеренная и высокая чувствительность к амоксициллину установлена у 73,9% и 8,7% больных. На втором этапе исследования установлено, что эффективность эрадикации, в целом, составила 86,9%, при этом в I группе — 96%, во II группе — 76,2%.

Выводы. У 45,7% больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией выявлена резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу. Использование бактериологического метода определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, позволяет повысить эффективность проводимой эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антибиотикочувствительность, эрадикационная терапия, стабильная стенокардия, гастродуоденальная патология

Summary

Aim. To assess the antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with stable angina with concomitant gastroduodenal pathology, by bacteriological testing.

Subjiects and methods. The study was conducted in two stages. At the first stage, 46 patients with stable angina with a combination of *H. pylori*-associated gastroduodenal pathology were consistently included in the study. During the endoscopic examination by esophagogastroduodenoscopy, a gastro-biopsy specimen was sampled for microbiological examination. The sensitivity of the analyzed isolates of *H. pylori* strains to antimicrobial agents (in vitro) was determined by bacteriological testing. In the second stage, patients (n = 46) underwent eradication therapy against the background of basic therapy: in group I (n = 25), taking into account the antibiotic susceptibility of *H. pylori*, in group II (n = 21) without antibiotic sensitivity. After eradication in all patients (n = 46), the effectiveness of therapy was tested by ELISA (determination of *H. pylori* antigen in the stool).

Results. In the first stage, resistance of *H. pylori* strains to metronidazole was found in 45.7% of patients, and levofloxacin in 4.4% of patients. The drugs of the standard triple line eradication resistance of strains of bacteria has not been established. Moderate and high sensitivity of *H. pylori* isolates to clarithromycin was detected in 56.5% and 39.1% of patients, respectively. Moderate and high sensitivity to amoxicillin was established in 73.9% and 8.7% of patients. At the second stage of the study, it was found that the effectiveness of eradication was 86.9% overall, while in the I group — 96%, in the II group — 76.2%.

Conclusions. In 45.7% of patients with stable angina with concomitant gastroduodenal pathology, the resistance of *H. pylori* strains to metronidazole was revealed. The use of a bacteriological method for determining the sensitivity of *H. pylori* to antibiotics, makes it possible to improve the effectiveness of eradication therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotic sensitivity, eradication therapy, stable angina, gastroduodenal pathology.

Введение

Гастродуоденальная патология (ГДП) имеет широкую распространенность среди населения России. Распространенность заболеваний органов пищеварения, без учета инфицированности *Helicobacter pylori*, составила 11882,2 случаев заболевания на 100000 населения (Росстат 2015 г.). Впервые установленный диагноз имели 3656,9 человек, из них язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки была выявлена у 895,0 человек на 100000 населения, причем впервые установленный диагноз язвенной бьолезни – у 79,4 человек. На современном этапе весьма распространенным оказалось сочетание гастродуоденальной и кардиоваскулярной патологий. Коморбидность ишемической болезни сердца (ИБС) с заболеваниями гастродуоденальной зоны приводит к более неблагоприятному течению кардиоваскулярного заболевания, что проявляется более высоким функциональным классом стабильной стенокардии, развитием постинфарктного кардиосклероза, и, в итоге, ухудшением прогноза и, соответственно, качества жизни больных [1]. Основной причиной хронического гастрита, язвенной болезни, как известно, является *Helicobacter pylori*. Данная бактерия выявляется у 95% больных язвенной болезнью ДПК, у 70–80% больных язвенной болезнью желудка, у 50% больных с неязвенной диспепсией [2]. Эрадикационная терапия *H. pylori лежит в основе не только лечения патологии гастродуоденальной зоны, но и профилактики рака желудка* [3]. Основным фактором, определяющим эффективность эрадикации, является резистентность данной бактерии к антибактериальным препаратам, входящим в схемы эрадикационной терапии [4]. Причем, при резистентности к кларитромицину выше 15–20% стартовая антихеликобактерная терапия не обеспечивает приемлемого уровня эрадикации 85–90% [4]. Согласно имеющимся на сегодня данным, в США резистентность к кларитромицину колеблется от 10,6 до 25%, в Европе от 1,7 до 23,4% [5, 6]. В России эпидемиологическое исследование резистентности *H. pylori* к компонентам эрадикационной терапии, проведенное Л. В. Кудрявцевой в 2002 году, продемонстрировало, что уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину за изучаемый период не достигал 20% [7]. *Причем д*оля штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, в России неуклонно увеличивается. Так, если в 1999 г. их было 7,6%, то в 2000 г. их доля достигла пограничного уровня (16,6%), а в 2005 г. увеличилась до 19,3% [8]. В 2009 году Барышникова Н. В. совместно с соавторами установили, что в Санкт-Петербурге резистентность к кларитромицину у больных язвенной болезнью составила 40% (95% доверительный интервал (ДИ) – 32,1–47,9%) [9]. Безусловно, в данной ситуации следует помнить о важности грамотно проведенной эрадикации. Так, к примеру, было установлено, что эффективно проведенная эрадикационная терапия оказывает благоприятное влияние на течение ишемической болезни сердца при сочетании с ГДП [10]. В другом исследовании показано, что после эрадикации *H. pylori* у больных ИБС, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, выявлено увеличение просвета коронарных артерий, что совпадало со снижением уровня сывороточного ФНО-α (фактор некроза опухоли), ИЛ-1β и ИЛ-8 [11]. Однако, антибактериальные препараты, используемые в схемах эрадикации, зачастую используются при лечении самых различных патологий, в том числе при инфекциях верхних дыхательных путей, причем, в ряде случаев отнюдь не обоснованно, что

и влечет за собой формирование резистентности к ним со стороны бактерии *H. pylori*.

Таким образом, решение на данном этапе назревшей проблемы оценки чувствительности *Helicobacter pylori* к антибиотикам, включенным в схемы эрадикационной терапии, равно как и проведение эрадикации с учетом резистентности данной бактерии, безусловно, имеет важное значение для оптимизации терапии больных как гастродуоденальной патологией, так и для больных с коморбидными состояниями.

Цель работы: оценить антибиотикочувствительность штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных от больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией, методом бактериологического тестирования.

Материал и методы

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе в исследование были включены 46 больных стабильной стенокардией с сочетанием гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori*, проходивших стационарное лечение в отделениях терапевтического профиля и/или амбулаторное лечение в поликлинике КОГБУЗ КОКБ. Критерии включения:

1. установленный диагноз стабильной стенокардии I–$5II ФК, Хроническая Сердечная Недостаточность (ХСН) I, II А (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, 2010);
2. возраст от 35 до 70 лет;
3. согласие пациента на участие в исследовании;
4. сопутствующая гастродуоденальная патология, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*.

В исследование не включались:

1. больные с сердечной недостаточностью ≥ IIБ ст.;
2. почечной недостаточностью – хроническая болезнь почек (ХБП) ≥ 3А и печеночной недостаточностью;
3. сахарным диабетом;
4. с нестабильной стенокардией, стенокардией напряжения IY ФК;
5. пациенты, ранее получавшие антимикробную терапию для эрадикации *H. pylori*;
6. пациенты, получавшие антибиотики из группы макролидов в течение предыдущего года;
7. пациенты, получавшие ингибиторы протонного насоса и препараты висмута в течение предыдущих двух недель;
8. больные, принимающие антибактериальную терапию на момент забора материала.

В качестве базисной терапии больные получали бисопролол, статины, периндоприл и ацетилсалициловую кислоту. Для диагностики *H. pylori* пациентам было проведено экспресс-определение антигена *H. pylori* в кале с использованием иммунохроматографической тест-системы CITO TEST *H. pylori* Ag, серологический метод определения антител в сыворотке крови. Для верификации гастродуоденальной патологии при согласии больного проводилось эндоскопическое исследование методом эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), во время которого осуществлялся забор гастробиоптатов для микробиологического исследования. Гастробиоптаты помещали в транспортную среду Керри-Блэр, проводили уреазный метод выявления *H. pylori* (пробу Закса). Изменение цвета среды считали положительным результатом (т.е. наличие микроорганизма *Helicobacter pylori*). Далее биопсийный материал помещался в пробирку типа «эппендорф» с 20% раствором глюкозы и хранился до отправки в микробиологическую лабораторию в условиях холодильника при +4 °С. В течение 2 часов гастробиоптаты доставлялись в микробиологическую лабораторию, где проводили ориентировочную микроскопию, культивирование и посев. В качестве основы питательной среды для выделения и культивирования *H. pylori* использовался Кампилобак Агар (HiMedia, Индия). Посевы осуществлялись в соответствии с отработанной методикой культивирования [12]. Каждый образец биопсии одновременно высевался на две чашки Петри с агаром, содержащим антибиотики: ванкомицин в концентрации 6 мкг/мл, триметоприм, в концентрации 2 мкг/мл (растворяли в спирте) и амфотерицин В (или налидиксовую кислоту) в концентрации 2–10 мкг/мл.

В микроаэрофильных условиях при содержании кислорода около 5% осуществлялась инкубация посевов при помощи анаэростатов системы GasPac100 с газогенерирующими пакетами типа GasPak (BBL CampyPak Plus Microaerophilic System envelopes with Palladium Catalyst).

На кровяной питательной среде на 5–7 сутки бактерия *H. pylori* формировала колонии диаметром около 1 мм, которые использовали для приготовления мазков, окраски их по Граму, постановки уреазного теста.

На основании характерной морфологической картины выделенных колоний, набора тестов: морфологии культуры в мазке, окрашенном по Граму, и наличии биохимических свойств (способности к продукции уреазы) с использованием тест-системы API (bio Merieuch, Франция), определяли принадлежность выделенной культуры к роду Helicobacter. *Т*ипичные клетки *H. pylori микроскопически* имели вид бледно-розовых извитых палочек.

Антибиотикочувствительность выделенных штаммов *H. pylori* изучали с использованием метода серийных разведений. Данный метод основан на регистрации ингибиции роста микроорганизма на питательном агаре, содержащем определенные концентрации антибиотика, с выявлением МИК (минимальной ингибирующей концентрации). Определяли чувствительность штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, левофлоксацину, метронидазолу и тетрациклину, висмуту трикалия дицитрат. Среды и растворы антибактериальных препаратов готовили непосредственно перед использованием. На чашки Петри с ростом

H. pylori добавляли 1–2 мл стерильного физиологического раствора, затем снимали бактериальную массу. Инокулюм наносили бактериологической петлей на поверхность чашки Петри с селективной кровяной средой с определенной концентрацией антибиотика. Затем чашки Петри помещали в микроанаэростат с использованием газогенерирующих пакетов, инкубировали при температуре 37 °С в течение 3–5 суток. После окончания инкубации отмечали чашку с концентрацией антибактериального препарата, вызывающей полное подавление роста микробов. Контроль чистоты роста культуры оценивали по посеву на чашку Петри с селективной кровяной средой без добавления антибиотиков [13].

Использованный метод позволил подразделить штаммы *H. pylori* на умеренно чувствительные, слабо чувствительные, высоко чувствительные и резистентные.

На втором этапе проведенного нами исследования пациенты были разделены на 2 группы. Больным I группы (n=25) назначено лечение в соответствии с антибиотикочувствительностью штаммов *H. pylori*. Пациенты получали: схему первой линии, включающую ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки), продолжительностью 10–14 дней или, при невозможности проведения первой линии по причине поливалентной аллергии к антибактериальным препаратам или по причине имеющихся побочных эффектов предлагаемых препаратов, схему второй линии (квадротерапия), включающую висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки), метронидазол (по 500 мг 3 раза в сутки). Больным II группы (n=21) было назначено лечение без учета антибиотикочувствительности. После проведенной терапии (спустя 45±4 дня) оценку эффективности эрадикации выполняли методом ИФА (определение антигена к *Helicobacter pylori* в стуле).

Для статистической обработки данных использовались методы описательной и аналитической статистики. Оценка характеристики распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, имеющие близкое к нормальному распределение, в совокупности представлены в виде средней арифметической, стандартного отклонения (M ± σ). Качественные признаки представлены в виде абсолютных величин (N) и относительных величин (%). Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия $\chi 2$. В качестве критического уровня статистической значимости различия выборочных данных (p) выбрано значение $p<0,05$. Статистическая обработка выполнялась с помощью статистических программ STATISTICA 10 и Microsoft excel 2007.

Результаты исследования

На первом этапе исследования были использованы гастробиоптаты 46 больных стабильной стенокардией с сочетанием *H. pylori* – ассоциированной гастродуоденальной патологии. У 58,7% больных был диагностирован хронический неатрофический гастрит, у 26,1% – атрофический гастрит, и лишь у 15,2% – язвенная болезнь ДПК или желудка. Характеристика пациентов представлена *в таблице 1*.

Бактериологическим методом микроорганизм выделен у всех 46 больных. В итоге, в анализ антибиотикочувствительности были включены 46 штаммов *H. pylori*, выделенных от больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией (n=46). Методом бактериологического разведения определялась чувствительность анализируемых изолятов штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам (in vitro) (*таблица 2*). Обращает внимание тот факт, к препаратам стандартной тройной линии эрадикации резистентности штаммов бактерии не было установлено. Умеренная чувствительность изолятов *H. pylori* к кларитромицину составила 56,5%(26), к амоксициллину – 73,9%(34). Высокая чувствительность к кларитромицину встречалась в 39,1%(18), а к амоксициллину – 8,7%(4). В то же время, слабая чувствительность к кларитромицину обнаружена у 4,4%(2) пациентов, к амоксициллину – у 17,4%(8) (*таблица 2*). Что касается препаратов, входящих в состав второй стандартной линии эрадикации, нами получены следующие результаты. Среди 45,7%(21) изолятов определилась резистентность к метронидазолу, а слабая чувствительность – среди 39,1%(18). Умеренная чувствительность к метронидазолу обнаружена у 15,2%(7) изолятов, а высокой чувствительности к метронидазолу не выявилось. В итоге, полученные данные подчеркивают необходимость решения вопроса о нецелесообразности применения метронидазола в исследуемом регионе в качестве препарата «последовательной схемы» в терапии первой линии. Изучая чувствительность выделенных изолятов штаммов *H. pylori* к тетрациклину, нами установлено, что умеренная чувствительность имела место у 82,6%(38) изолятов, высокая чувствительность встречалась среди 13,0%(6), слабая чувствительность – у 4,4%(2) (*таблица 2*). Умеренная чувствительность изолятов штаммов *H. pylori* к солям висмута была обнаружена у 65,2%(30), высокая чувствительность у 26,1%(12), слабая чувствительность у 8,7%(4). К антибиотику резерва – левофлоксацину обнаружена резистентность у *H. pylori* в 4,4%(2), умеренная чувствительность составила 69,6%(32), высокая и слабая чувствительность по 13,0%(6) (*таблица 2*).

На втором этапе нашего исследования больные стабильной стенокардией с сопутствующей *H. pylori*-ассоциированной ГДП (n=46) были разделены на две группы. Больные I группы (n=25) получали эрадикационную терапию (на фоне базисной терапии) с учетом антибиотикочувствительности штаммов *H. pylori*. Больные II группы (n=21) получали эрадикационную терапию без учета антибиотикочувствительности. Проведенный

Таблица 1
Характеристика больных стабильной стенокардией с сочетанием гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori* (n=46)

Критерии	Больные ИБС и ГДП (n=46)
Мужчины	27(58,7%)
Женщины	19(41,3%)
Возраст, годы (M±σ)	58,5 ± 8,7
Хронический атрофический гастрит	12(26,1%)
Хронический неатрофический гастрит (в т.ч. хронический гастродуоденит)	27(58,7%)
Язвенная болезнь ДПК, желудка	7(15,2%)
Стабильная стенокардия 1 ФК	15(32,6%)
Стабильная стенокардия 2 ФК	31(67,4%)

Таблица 2
Уровень чувствительности *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам при бактериологическом тестировании изолятов (n = 46)

Степень чувствительности / Чувствительность изолятов *H. pylori* к антибиотикам	Умеренная	Высокая	Слабая	Резистентность
Чувствительные к кларитромицину	56,5%(26)	39,1%(18)	4,4%(2)	0
Чувствительные к амоксициллину	73,9%(34)	8,7%(4)	17,4%(8)	0
Чувствительные к левофлоксацину	69,6%(18)	13,0%(6)	13,0%(6)	4,4%(2)
Чувствительные к азитромицину	60,9%(28)	21,7%(10)	17,4%(8)	0
Чувствительные к тетрациклину	82,6%(38)	13,0%(6)	4,4%(2)	0
Чувствительные к метронидазолу	15,2%(7)	0	39,1%(18)	45,7%(21)
Чувствительные к висмуту трикалия дицитрат	65,2%(30)	26,1%(12)	8,7%(4)	0

контроль эрадикации (спустя 45±4 дня) методом ИФА (определение антигена к *Helicobacter pylori* в стуле) показал, что у 86,9% (40) больных терапия оказалась эффективной. При этом в I группе эффективность эрадикации составила 96%(24), а во II группе – 76,2%(16), ($\chi 2 = 3{,}949$, $p<0{,}05$).

Обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что у рассматриваемого нами контингента больных (ишемическая болезнь сердца при сочетании с гастродуоденальной патологией) чувствительность штаммов *H. pylori* к таким антибиотикам, как кларитромицин, амоксициллин и тетрациклин, сохраняется. Отсутствие резистентности к кларитромицину, неуклонный рост которой отмечается на современном этапе, можно объяснить наличием у препарата, как и других макролидов, побочных эффектов (удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия; полиморфная желудочковая тахиаритмия (*torsade de pointe*), что приводит, при должной настороженности и внимательности со стороны врача, к отказу от назначения данного антибиотика больным, имеющим кардиоваскулярную патологию. В имеющихся литературных источниках мы, к сожалению, не обнаружили данных по исследованию резистентности к кларитромицину у больных с изучаемой нами коморбидностью кардиоваскулярной и гастродуоденальной патологий. В то же время обращает внимание тот факт, что к метронидазолу со стороны штаммов *H. pylori* установлена слабая чувствительность и резистентность. То есть, выделенные изоляты штаммов *H. pylori* при отсутствии резистентности к препаратам стандартной первой схемы эрадикации, не проявляют чувствительность к препарату, который входит не только в стандартную вторую схему эрадикационной терапии, но и в «последовательную» схему первой линии. К тому же штаммы *H. pylori* в 4,4% случаев проявили резистентность к антибиотику резерва левофлоксацину. Данные многоцентрового исследования чувствительности *H. pylori* (in vitro) 1998 года, проведенного в 22 европейских центрах, при котором определялась чувствительность 1247 штаммов *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину с использованием Е-тестов, продемонстрировали, что среди 33,1% штаммов *H. pylori* обнаружена резистентность к метронидазолу, среди 9,9% – к кларитромицину, среди 0,8% – к амоксициллину. Также выявлено, что резистентность к метронидазолу была достоверно выше у штаммов, выделенных у женщин ($p<0{,}001$), в то время как устойчивость к кларитромицину была достоверно выше у штаммов, выделенных у детей и подростков ($p<0{,}05$), резистентность к метронидазолу и кларитромицину была выше у штаммов, выделенных у пациентов из южных регионов Европы, по сравнению со штаммами *H. pylori*, полученными от пациентов, проживающих в центральных и северных регионах Европы [14]. Согласно полученным результатам исследования Симаненкова В. И. и соавт. (2015 г.), было установлено, что, при изучении бактериологическим методом 48 штаммов *H. pylori*, выделенных от 48 пациентов, 42,5% из них были резистентны к метронидазолу, 27,1% – к левофлоксацину,

25% – к кларитромицину, 6,3% – к амоксициллину, все тестируемые штаммы были чувствительны к тетрациклину. Одновременно, 11,1% микроорганизмов оказались полирезистентными (т.е. резистентны к трем и более группам антимикробных препаратов). Так, выявленный высокий уровень первичной резистентности к кларитромицину в Санкт-Петербурге – 25%, свидетельствует о недопустимости использования стандартной тройной терапии. К тому же, проведенное исследование указало на ограничение возможности применения левофлоксацина в качестве альтернативы кларитромицину, так как резистентность к нему превысила 27% [15].

Эффективность проводимой эрадикационной терапии у больных с сочетанием хронических форм ИБС и патологии гастродуоденальной зоны несомненно имеет важное значение для оптимизации лечения этого контингента больных, что наглядно продемонстрировали результаты исследования Симоновой Ж. Г. и соавт. (2017 г.) [16]. В нашем исследовании лечение больных, гастробиоптаты которых использовались на первом этапе, выявило преимущества терапии с учетом антибиотикочувствительности, что и определило повышение эффективности эрадикации *H. pylori*.

Таким образом, среди больных стабильной стенокардией с сопутствующей *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией, остается допустимой возможность использования стандартной схемы первой линии эрадикации, включающей кларитромицин и амоксициллин, в то время как, продемонстрированная резистентность к метронидазолу, превышающая пороговый уровень, обусловливает нецелесообразность применения «последовательной» схемы в качестве терапии первой линии эрадикационой терапии. Обращает внимание тот факт, что отмечается тенденция к возникновению резистентности *H. pylori* к антибиотику резерва – левофлоксацину. Данный момент настораживает и акцентированно требует дальнейшего детального изучения проблемы резистентности инфекции *H. pylori* к антимикробным препаратам.

Заключение

1. У 45,7% больных стабильной стенокардией с сопутствующей *H. pylori* –ассоциированной гастродуоденальной патологией выявлена резистентность штаммов данной бактерии к метронидазолу, что обусловливает нецелесообразность использования «последовательной» схемы в качестве терапии первой линии эрадикационой терапии.
2. Использование бактериологического метода определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, позволяет повысить эффективность проводимой эрадикационной терапии. Эффективность эрадикации, проведенной с определением антибиотикочувствительности *H. pylori*, составляет 96%, что превышает эффективность эрадикационной терапии без определения антибиотикочувствительности – 76,2%.

Литература | Reference

1. *Приходько М.Н., Андреев К. В., Симонова Ж. Г.* Оценка клинико-функциональных параметров у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией // Вятский медицинский журнал.– 2016.– № 2.– С. 23–26.
   Prikhodko M. N.. Andreyev K. V.. Simonova Zh. G. Otsenka kliniko-funktsionalnykh parametrov u bolnykh stabilnoy stenokardiyey s soputstvuyushchey gastroduodenalnoy patologiyey // Vyatskiy meditsinskiy zhurnal.– 2016.– № 2.– S. 23–26.
2. *Исаков В.И., Домарадский И. В.* Хеликобактериоз // М., ИД Медпрактика, 2003.– 412 с.
   Isakov V. I. Domaradskiy I. V. Khelikobakterioz // M.. ID Medpraktika. 2003.– 412 s.
3. *Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С. и соавт.* Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (Материалы и резолюция совета экспертов 9 декабря 2013 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2014.– № 2(24).– С. 102–104.
   Ivashkin V. T., Lapina T. L., Sheptulin A. A., Trukhmanov A. S. i soavt. Prakticheskiye shagi po profilaktike raka zheludka v Rossiyskoy Federatsii: algoritm vedeniya patsiyentov s khronicheskim gelikobakternym gastritom (Materialy i rezolyutsiya soveta ekspertov 9 dekabrya 2013 g.) // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii. gepatologii. koloproktologii.– 2014.– № 2(24).– S. 102–104.
4. *Graham D. Y., Lee Y. C., Wu M. S.* Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // Clinical Gastroenterology and Hepatology.– 2014.– Vol. 12.– P. 177–186.
5. *Elitsur Y., Lawrence Z., Russmann H. et al.* Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori* and therapy failure in children: the experience in West Virginia // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.– 2006.– Vol. 42.– P. 327–328.
6. *Koletzko S., Richy F., Bontems P. et al.* Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe // Gut.– 2006.– Vol. 55.– P. 1711–1716.
7. *Кудрявцева Л. В., Исаков В. А., Иваников И. О. и др.* Резистентность *Helicobacter pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 г. // Педиатрия.– 2002.– № 2 (приложение).– С. 61–63.
   Kudryavtseva L. V.. Isakov V. A.. Ivanikov I. O. i dr. Rezistentnost *Helicobacter pylori* k metronidazolu. klaritromitsinu i amoksitsillinu v Moskve. Sankt-Peterburge i Abakane v 2001 g. // Pediatriya.– 2002.– № 2 (prilozheniye).– S. 61–63.
8. *Кудрявцева Л. В.* Биологические свойства *Helicobacter pylori* // Альманах клинической медицины.– 2006.– № 14.– С. 39–46.

Kudryavtseva L. V. Biologicheskiye svoystva *Helicobacter pylori* // Almanakh klinicheskoy meditsiny.– 2006.– № 14.– S. 39–46.

9. *Барышникова Н.В., Денисова Е. В., Корниенко Е. А. и др.* Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.– 2009.– № 5.– С. 73–76.

   Baryshnikova N. V.. Denisova E. V.. Korniyenko E. A. i dr. Epidemiologicheskoye issledovaniye rezistentnosti *Helicobacter pylori* k klaritromitsinu u zhiteley Sankt-Peterburga s yazvennoy boleznyu // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.– 2009.– № 5.– S. 73–76.

10. *Симонова Ж.Г., Мартусевич А. К., Тарловская Е. И.* Клинико-гемодинамическая характеристика эффективности эрадикационной терапии у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и язвенной болезни // Архивъ внутренней медицины.– 2014.– № 5.– С. 71–75.

    Simonova Zh.G., Martusevich A. K., Tarlovskaya E. I. Kliniko-gemodinamicheskaya kharakteristika effektivnosti eradikatsionnoy terapii u bolnykh s sochetaniyem ishemicheskoy bolezni serdtsa i yazvennoy bolezni // Arkhiv vnutrenney meditsiny.– 2014.– № 5.– S. 71–75.

11. *Kowalski M. Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty // J. Physiol. Pharmacol.– 2001.– Vol. 52 (1).– P. 3–31.

12. *Жебрун А. Б., Сварваль А. В., Ферман Р. С., Гончарова Л. Б.* Методы лабораторной диагностики инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori* // СПб, 2014.– 60 с.

    Zhebrun A. B., Svarval A. V., Ferman R. S., Goncharova L. B. Metody laboratornoy diagnostiki infektsii. obuslovlennoy *Helicobacter pylori* // SPb. 2014.– 60 s.

13. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2013; Version 3.1. Available from: URL: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/EUCAST_clinical_breakpoints_for_Helicobacter_pylori.pdf.

14. *Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M., Andersen L.* European Multicentre Survey of in Vitro Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori* // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.– 2001.– Vol. 20.– *P.* 820–823.

15. *Симаненков В.И., Захарова Н. В., Жебрун А. Б., Сварваль А. В., Савилова И. В., Ферман Р. С.* Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования // Лечащий врач.– 2015.– № 4.– С. 91–96.

    Simanenkov V. I., Zakharova N. V., Zhebrun A. B., Svarval A. V., Savilova I. V., Ferman R. S. Rezistentnost *Helicobacter pylori* k antimikrobnym preparatam po rezultatam bakteriologicheskogo testirovaniya // Lechashchiy vrach.– 2015.– № 4.– S. 91–96.

16. *Симонова Ж. Г., Мартусевич А. К., Тарловская Е. И.* Анализ клинической эффективности эрадикационной терапии у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с патологией гастродуоденальной зоны // Терапевтический архив.– 2017.– № 8.– С. 37–43.

17. *Simonova Zh. G., Martusevich A. K., Tarlovskaya E. I.* Analiz klinicheskoy effektivnosti eradikatsionnoy terapii u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa. assotsiirovannoy s patologiyey gastroduodenalnoy zony // Terapevticheskiy arkhiv.– 2017.– № 8.– S. 37–43.

ЭТИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПИЩЕВОДА И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЭЗОФАГИТА

Чернин В. В.
Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия)

ETIOLOGY, MECHANISMS OF REGULATION OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ESOPHAGUS AND PATHOGENESIS OF CHRONIC ESOPHAITIS

Chernin V. V.
Tver state medical university, department of faculty therapy (Tver, Russia)

Для цитирования: Чернин В. В. Этиология, механизмы регуляции морфофункционального состояния пищевода и патогенез хронического эзофагита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Chernin V. V. Etiology, mechanisms of regulation of the morphofunctional state of the esophagus and pathogenesis of chronic esophaitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Чернин Вячеслав Васильевич — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Тверского государственного медицинского университета

Chernin Vyacheslav Vasil'evich — ЗДЕСЬ БУДЕТ ПЕРЕВОД

Чернин Вячеслав Васильевич
Chernin Vyacheslav V.
Ludmifom@mail.ru

Резюме

Хронический эзофагит полиэтиологическое, часто коморбидно протекающее заболевание.

Цель исследования. С учетом действия эндогенных и экзогенных факторов риска, обсудить механизмы регуляции морфофункционального состояния пищевода и патогенез ХЭ на клеточном, межклеточном, органном и системном уровнях.

Материалы и методы. Работа основана на анализе данных литературы и результатов многолетних исследований автора и сотрудников кафедры факультетской терапии, проведенных у 689 больных, имеющих клинико-морфологические проявления ХЭ. 124 из них лечились по поводу ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом (РЭ), ассоциированной с хроническим гастритом (ХГ), 129 — ГЭРБ и РЭ на фоне билиарной патологии, 181 — обострения ХГ, 223 — рецидива язвенной болезни (ЯБ) и 32 — ХЭ без сопутствующей патологии. Среди пациентов с ГЭРБ и РЭ в ассоциации с ХГ было 61 мужчина и 63 женщины, основной возраст которых составил 30–60 лет, а с ГЭРБ и РЭ на фоне билиарной патологии — 42 мужчины и 87 женщин в 86% случаев в возрасте от 20 до 59 лет. В группу пациентов с ХГ вошли 51 мужчина и 130 женщин с основным возрастом от 40 до 60 лет, а с ЯБ — 166 мужчины и 57 женщин в возрасте от 19 до 60 лет. В 24% случаев язва локализовалась в желудке, в 69,7% — в двенадцатиперстной кишке и в 6,3% выявлялась сочетанная ее локализация. Все больные ХЭ без фоновой патологии были мужчины в возрасте 29–56 лет. В целом ХЭ в 95,4% случаев протекал коморбидно и только в 4,6% без сопутствующих заболеваний.

Вывод. Патогенез болезни при выявлении факторов риска связан с нарушением действия и взаимодействия регуляторных систем организма на клеточном, межклеточном, органном, межорганном и системном уровнях, приводящих к снижению многоуровневых механизмов защиты и развитию морфофункциональных изменений в пищеводе.

Summary

Chronic disease with multiple causative factors, frequently occurring comorbid disease.

Purpose of research. Taking into account the action of endogenous and exogenous risk factors, to discuss mechanisms for regulating the morphofunctional state of the esophagus and the pathogenesis of HE at the cellular, intercellular, organ and systemic levels.

Materials and methods. The work is based on the analysis of literature data and the results of long-term studies of the author and employees of the Department of faculty therapy, conducted in 689 patients with clinical and morphological manifestations of HE. 124 of them were treated for GERD with reflux esophagitis (re) associated with chronic gastritis (CG), 129 for GERD and re due to biliary pathology, 181 for exacerbation of CG, 223 for recurrence of peptic ulcer disease (NAF) and 32 for non-comorbidities. Among patients with GERD and re in Association with CG, there were 61 males and 63 females, aged 30–60 years, and with GERD and re in biliary pathology, 42 males and 87 females in 86% of cases.

Conclusion. Pathogenesis of the disease in the detection of risk factors associated with the violation of the regulatory systems of the body and interaction at the cellular, intercellular, organ, organ and systemic levels, leading to a decrease in multi-level protection mechanisms and the development of morphofunctional changes in the esophagus.

Введение

В настоящее время этиологию хронического эзофагита (ХЭ) связывают с действием на пищевод различных экзогенных и эндогенных факторов риска, а его патогенез в основном рассматривают с позиций гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), недостаточности нижнего пищеводного сфинктера, развития патологического гастроэзофагеального или дуоденогастроэзофагеального рефлюксов, агрессивного действия рефлюксанта на слизистую оболочку (СО) дистального отдела пищевода[1,2,3,4,5].

Однако при изучении этих сторон заболевания недостаточное внимание уделяется выяснению состояния и значения механизмов регуляции морфофункционального состояния пищевода в норме и патологии [6,7,8,9,10].

Цель исследования. С учетом действия эндогенных и экзогенных факторов риска, обсудить механизмы регуляции морфофункционального состояния пищевода и патогенез ХЭ на клеточном, межклеточном, органном и системном уровнях.

Материалы и методы

Работа основана на анализе данных литературы и результатов многолетних исследований автора и сотрудников кафедры факультетской терапии, проведенных у 689 больных, имеющих клинико-морфологические проявления ХЭ. 124 из них лечились по поводу ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом (РЭ), ассоциированной с хроническим гастритом (ХГ), 129 – ГЭРБ и РЭ на фоне билиарной патологии, 181 – обострения ХГ, 223 – рецидива язвенной болезни (ЯБ) и 32 – ХЭ без сопутствующей патологии. Среди пациентов с ГЭРБ и РЭ в ассоциации с ХГ было 61 мужчина и 63 женщины, основной возраст которых составил 30–60 лет, а с ГЭРБ и РЭ на фоне билиарной патологии – 42 мужчины и 87 женщин в 86% случаев в возрасте от 20 до 59 лет. В группу пациентов с ХГ вошли 51 мужчина и 130 женщин с основным возрастом от 40 до 60 лет, а с ЯБ – 166 мужчины и 57 женщин в возрасте от 19 до 60 лет. В 24% случаев язва локализовалась в желудке, в 69,7% – в двенадцатиперстной кишке и в 6,3% выявлялась сочетанная ее локализация. Все больные ХЭ без фоновой патологии были мужчины в возрасте 29–56 лет. В целом ХЭ в 95,4% случаев протекал коморбидно и только в 4,6% без сопутствующих заболеваний.

Помимо общеклинического обследования, детального изучения жалоб, пациентам проводились эзофагогастродуоденоскопия, гистологическое исследование биоптатов СО, взятых из пораженных ее участков, pH-метрия, электрогастродуоденография, а у части из них кислото-пепсиногено-гастромукопротеидобразующая функции желудка, УЗИ органов брюшной полости, определение психоэмоционального статуса и состояния вегетативной нервной системы, щитовидной железы, гипофизарно- надпочечниковой и кальцийрегулирующей систем, регионарной и системной микроциркуляции и гемостаза, иммунного статуса и микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны, путём определения адреналина и норадреналина, ацетилхолина и холинэстеразы крови, гормонов щитовидной и паращитовидных желез, коры надпочечников, показателей микроциркуляции и гемостаза, клеточного и гуморального иммунитета, естественной резистентности организма с применением общепринятых методик, используемых в лаборатории кафедры факультетской терапии, микробиологии и вирусологии, консультативно-диагностического центра Тверского ГМУ с отработкой собственных нормативов.

Результаты и обсуждение

Анализ данных литературы и наших исследований свидетельствует, что ХЭ, как и ХГ, ЯБ, ГЭРБ, РЭ и билиарная патология является полиэтиологическим и в большинстве случаев коморбидно протекающим заболеванием, имеющим с ними общие факторы риска [11,12,13,14,15,].

К экзогенным факторам риска ХЭ относятся бытовые и производственные вредности. Эндогенные факторы риска связываются с дефектом жевательного аппарата и нарушением формирования пищевого комка, врожденной и приобретенной патологией пищевода и диафрагмы (дивертикулы, ахалазия кардии, хиатальная грыжа, высокое покрытие пищевода слизистой желудка), заболеваниями гастродуоденальной зоны и кишечника, поджелудочной железы, печени, желчевыводящих путей, других органов и систем с учётом причин их возникновения и лечения. При коморбидном течении заболевания выявляется наличие действия экзогенных и эндогенных факторов риска, а при изолированном – в основном экзогенных.

Изложенное свидетельствует, что пищевод, как начальный отдел пищеварительного тракта, постоянно и многократно в течение суток подвергается действию различных факторов риска, что в процессе эволюции привело к формированию многоуровневых механизмов его защиты [11,16]. Это генетически обусловленная моторно-эвакуаторная функция пищевода, позволяющая сократить контакт его СО с пищевыми факторами риска и рефлюксатом из желудка. Важным механизмом защиты пищевода от воздействия агрессивных компонентов является слюна, выделяемая до 1100–1500 мл в сутки, и надэпителиальный слой слизи, образованный секретами собственных железистых структур пищевода. В последние годы в предэпителиальной защите пищевода отводится роль симбионтной мукозной микрофлоре, располагающейся в биоплёнках на поверхности СО, осуществляющей

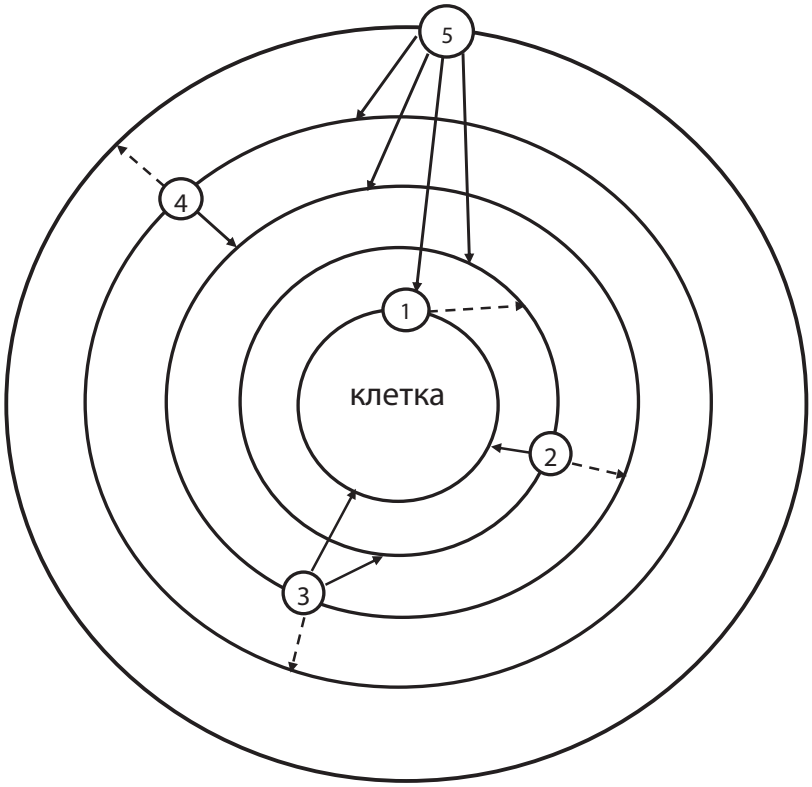


Рисунок 1.
Планетарная система регуляции организма, морфофункционального состояния эзофагогастродуоденальной зоны и патогенез хронического эзофагита (В. В. Чернин, 2017)
Механизмы регуляции:
1 – клеточные,
2 – межклеточные,
3 – органные,
4 – межорганные,
5 – системные.
Гравитационные связи:
——— прямые,
– – – обратные.

колонизационную резистентность, симбионтное пищеварение и другие защитные функции микробиоты пищеварительного тракта в этом отделе эзофагогастродуоденальной зоны [17].

Защита пищевода от постоянных воздействий обеспечивается многослойным плоским неороговевающим эпителием, покрывающим его СО, который обладает быстрой регенерацией, устойчивостью к термическим и химическим свойствам пищи и компонентам рефлюксата при гастроэзофагеальном и дуоденогастроэзофагеальном рефлюксах. Важное место в защите СО пищевода как и всего желудочно-кишечного тракта, следует отвести гликокаликсу, который располагается между покровным поверхностным эпителием и надэпителиальным слоем слизи. Это надэпителиальный аппарат или комплекс, встроенный в плазмолемму клеток. Он состоит из множества мукополисахаридных нитей, включающих олигосахариды, полисахариды, гликопротеины и гликолипиды, связанных кальциевыми мостиками, образующими общую сеть. Гликокаликс относится к быстрорегенерирующей структуре. Есть мнение, что его образование связано не только с эпителиоцитами, но и с клетками симбионтной мукозной микрофлоры биопленок, расположенных на поверхности надэпителиального слоя слизи. Гликокаликс служит биологическим ситом, задерживающим крупные пищевые ингредиенты и микроорганизмы, адсорбирует пищеварительные ферменты, участвует в мембранном и пристеночном пищеварении, иммунной защите и др. Разрушение гликокаликса приводит к поражению эпителиальных структур, нарушению мембранного пищеварения и всасывания, образования надэпителиального слоя слизи и бактериальных пленок [11,17,18].

Кроме того, защита пищевода осуществляется наличием в его СО большого количества клеток, включающих фибробласты и ретикулоциты, нейтрофилы и эозинофиллы, моноциты, Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, лаброциты и др. Клеточные элементы участвуют в иммунной защите, продуцируют гормоны и другие биологически активные вещества, во многом определяющие трофику тканей и процессы репарации. Важное значение в механизмах защиты пищевода отводится региональному кровотоку и микроциркуляции, обеспечивающими кислотно-щелочное равновесие, доставку тканям энергетических и пластических веществ, необходимых для адекватного функционирования органа в норме и патологии.

Обсуждая механизмы защиты пищевода, необходимо помнить, что они формируются не только под влиянием внутрипищеводных процессов, но и других органов пищеварения, функционального состояния нейро-эндокринной и гуморальной систем, создавая механизмы регуляции организма и эзофагогастродуоденальной зоны на клеточном, межклеточном, органном, межорганном и системном уровнях [11,18,19,20,21,22].

При этом следует помнить, что в неорганическом и органическом мире от атома, молекулы до Вселенной все функционирует в результате наличия прямых и обратных гравитационных связей, создавая в организме человека сложную по сути планетарную систему регуляций, особенности нарушения в которой при действии факторов риска могут формировать патогенез и клинические проявления ХЭ (рис. 1).

Клеточные механизмы патогенеза ХЭ могут быть тесно связаны с нарушением действия и взаимодействия регуляторных систем, расположенных

в клетках пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (клеточная орбита), обеспечивающих секреторную, барьерную, моторно-эвакуаторную и репаративную функции эзофагогастродуоденальной зоны. Хорошо известно, что нормальное функционирование клеток зависит от поступления в них достаточного количества ингредиентов, обеспечивающих энергетический, пластический и синтетический их потенциал. Это осуществляется наличием в плазматической клеточной мембране специфических белков- переносчиков различных молекул, транспортных каналов, многочисленных рецепторов к гормонам и биологически активным веществам (гистаминовых, серотониновых, инсулиновых, адренергических, холинергических и др.), воспринимающих сигналы и передающие их системам внутриклеточного управления. На этом основано использование в клинической практике при лечении заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны блокаторов медленных кальциевых каналов, холинергических, адренергических и гистаминовых рецепторов, внутриклеточного фермента H^+–K^+– АТФазы, влияющих на синтез и выделение хлористоводородной кислоты, пепсиногена и гастромукопротеидов.

Межклеточные механизмы регуляции (межклеточная орбита) включают межклеточное пространство, кровеносную капиллярную, венулярную и лимфатическую сеть, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы, лаброциты, фибробласты, гистиоциты, ретикулоциты и др. Нарушения в этом отделе регуляции являются важными патогенетическими механизмами, способствующими развитию дистрофических и атрофических изменений эпителиальных структур, геморрагий и эрозий, иммунновоспалительных, аутоагрессивных и фибробластических реакций в СО пищевода.

Органный регуляторный блок, оказывающий влияния на клеточные и межклеточные механизмы регуляции (органная орбита), обеспечивает синхронность секреторной и моторно-эвакуаторной функций органа, его сфинктеров за счет энтеральной нервной и эндокринной регуляции, включающей интрамуральные нервные сплетения, ганглии и эндокриноциты, секретирующих ряд биологически активных веществ (катехоламины, соматостатин, гастрин, холецистокинин, вазоактивный интерстициальный пептид и др.), нарушениям продукции которых отводится определенная роль в патогенезе ХЭ и часто ассоциирующих с ним ХГ и ЯБ.

Межорганная, висцеро-висцеральная регуляция (межорганная орбита), прежде всего, осуществляется ветвями симпатической и парасимпатической вегетативной нервной и диффузной интестинальной эндокринной системами, обеспечивающими адренергическую, холинергическую и гормональную регуляцию органов пищеварения. Нарушения в этой регуляторной системе может приводить к ассоциации ХЭ с ХГ, ЯБ, ГЭРБ, патологией гепатобилиарной системы, поджелудочной железы и другими заболеваниями пищеварительного тракта.

Системные механизмы регуляции (системная орбита) включают ряд взаимосвязанных функциональных блоков, обеспечивающих гомеостаз, постоянство внутренней среды и синхронность работы органов при действии на организм многочисленных экзогенных и эндогенных влияний. Наиболее важными и достаточно изученными из них являются: кора головного мозга и подкорковые образования, обеспечивающие центральную и вегетативную иннервацию; гипофизарно-надпочечниковая и кальцийрегулирующая системы, микроциркуляции и гемостаза; иммунная система, включающая клеточный и гуморальный иммунитет, факторы естественной резистентности; симбионтная микрофлора пищеварительного тракта, расцениваемая в настоящее время как «дискретный орган», функция которого имеет важное значение в физическом и духовном здоровье человека. Нарушениям в системных механизмах регуляции отводится важное место в патогенезе при коморбидной патологии – ассоциации ХЭ с ЯБ, ХГ, панкреатитом, заболеваниями других отделов пищеварительного тракта, а также ожирением, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и др. Так, нарушения действия и взаимодействия в системе кора головного мозга и подкорковые образования на экзогенные и эндогенные факторы риска могут способствовать развитию психоэмоциональных и вегетативно-невротических расстройств, соматоформной патологии, возникновению моторно-эвакуаторных и секреторных расстойствв эзофагогастродуоденальной зоне, формированию патогенного гГЭ или ДГЭ рефлюксов, а также дисфункции других регуляторных механизмов, влияющих на морфофункциональное состояние пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и других органов пищеварения. Изменения ответных реакций в гипофизарно-надпочечниковой и кальцийрегулирующей адаптивных регуляторных системах могут способствовать формированию не только патогенеза ХЭ, но и ряда симптомов фоновой патологии.

Нарушения системной микроциркуляции и гемостаза при ХЭ и коморбидных состояниях являются основным пусковым механизмом развития тромбогеморрагичесого синдрома и нарушения регионарной микроциркуляции в органах-мишенях. Изменения в системе иммунной регуляции являются одними из важных патогенетических механизмов в возникновении аллергических, иммунновоспалительных и аутоагрессивных процессов в пищеводе при ХЭ. Дисбиотические сдвиги в микробиоте пищеварительного тракта и мукозной микрофлоре эзофагогастродуоденальной зоны могут приводить к нарушению симбионтного пищеварения, колонизационной, иммунномодулирующей, протективой и барьерной функций организма, активации воспалительно-некротических и аутоинфекционных процессов в СО пищевода при эзофагите.

Обсуждая патогенез ХЭ следует определиться, какую реакцию организма на действие факторов риска следует считать защитной, а какую – патогенетической. С физиологической точки зрения все реакции организма на экзогенные и эндогенные воздействия должны быть саногенными, направленными на сохранение постоянства внутренней среды, взаимодействия органов и систем. Однако

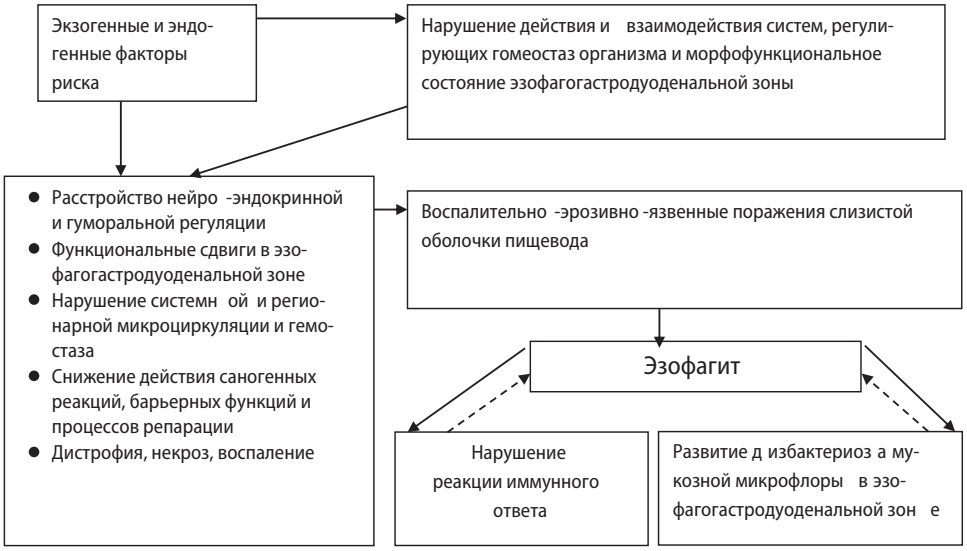


Рисунок 2.
Механизмы формирования патогенеза хронического эзофагита.

Примечание:
прямые и обратные связи

реакцию организма в норме и патологии следует считать защитной только тогда, когда она адекватна действию факторов риска и проявлениям патологического процесса. Если же она чрезвычайная или недостаточная, то может формировать патогенез и клинико-морфологические особенности болезни [19,20,21,22].

Наши исследования показали [11], что обострение ХЭ с различным сочетанием действия факторов риска и особенностями фоновой патологии протекает на фоне неадекватных реакций со стороны центральной и вегетативной нервной системы, щитовидной железы с развитием психоэмоциональных и вегетативных нарушений, адренергических и холинергических сдвигов, *гипофизарно- надпочечниковой и кальцийрегулирующей систем* с повышением минералокортикоидной функции коры надпочечников и паращитовидных желез, приводящих к усилению провоспалительных реакций, нарушению натриевого и калиевого, фосфорного и кальциевого балансов, системы микроциркуляции и гемостаза с возникновением гиперкоагуляции, коагулопатии потребления и тромбогеморрагического синдрома, формирующих морфофункциональные, иммунные и дисбиотические процессы в пищеводе (рис. 2).

Разбирая патогенез ХЭ необходимо отметить, что он у каждого конкретного больного может иметь свои особенности, которые зависят от характера действия факторов риска, фоновой патологии, генетических особенностей и неадекватных реакций организма в различных местных и общих механизмах регуляции. У одних пациентов доминирующим в патогенезе могут быть расстройства регуляторных систем организма на клеточном, межклеточном, органном или межорганном уровне, а у других – нарушения ответных реакций в нервной, эндокринной или иммунной регуляции, что формирует патогенетические варианты заболевания.

В процессе течения и лечения ХЭ и фоновой патологии могут исчезать одни патогенетические механизмы, переходя в саногенные и компенсаторные реакции и возникать новые, что определяет морфологические и клинические особенности проявления болезни. Это позволило нам при обострении ХЭ выделить три клинико-патофизиологические фазы, характеризующиеся различным сочетанием морфологических и клинических проявлений болезни, патогенетических и саногенных реакций организма, продолжительность которых составляет 1–2 недели (рис. 3).

Фаза выраженного обострения ХЭ характеризуется наиболее значительными морфологическими и клиническими проявлениями болезни, преобладанием действия патогенетических механизмов и отчётливым снижением саногенных реакций. Фаза затухающего обострения протекает на фоне снижения активности патогенетических механизмов и включения защитных реакций, уменьшения морфологических и клинических характеристик заболевания. В фазу ликвидации обострения ХЭ происходит отчётливая активация саногенных реакций, исчезновение патогенетических механизмов и клинических проявлений болезни.

Фазы обострения		
Выраженного	Затухающего	Ликвидации
Саногенные реакции / Патогенетические механизмы		
Морфологические и клинические проявления		
3-4 степень тяжести поражения СО 3 степень активности процесса	3 степень тяжести поражения СО 2 степень активности процесса	1 степень тяжести поражения СО 1 степень активности процесса

Рисунок 3.
Клинико-патофизиологическая характеристика фаз обострения хронического эзофагита.

Примечание:
степень тяжести поражения СО по *Savari-Miller (1978)*, степень активности процесса по В.В. Чернину (2017).

Данные литературу и наши наблюдения показывают, что клинико-патофизиологические фазы обострения ХЭ могут формировать осложнения заболевания *и* фоновой патологии. Фаза выраженного обострения характеризуется такими осложнениями как язва пищевода, кровотечение, перфорация и пенетрация. Последнее более отчётливо выявляется в фазу затухающего обострения. При часто рецидивирующем и затяжном течении обострения в третьей его фазе могут развиваться деформация, стеноз и малигнизация пищевода.

Заключение

Исследования показали, что ХЭ является полиэтиологическим, в большинстве случаев, коморбидно протекающим заболеванием, характеризующимся нарушением многоуровневых саногенных механизмов защиты пищевода, возникновением в его СО воспалительно-эрозивно-язвенных поражений, определяющих основные проявления болезни.

Развитие морфофункциональных изменений в пищеводе и гастродуоденальной зоне на экзогенные и эндогенные факторы риска связано с неадекватным действием и взаимодействием регуляторных систем организма на клеточном, межклеточном, органном, межорганном и системном уровнях, создавая вследствие наличия прямых и обратных гравитационных связей сложную, по сути, планетарную систему патогенеза ХЭ, формирующую его клинико-патогенетические варианты, фазы обострения и осложнения.

Литература | Reference

1. *Pimanov S. I.* Ezofagit, gastrit, yazvennaya bolezn: rukovodstvo dlya vrachei. M., 2000.– S. 78–134.
2. *Maev I. V.* Gastroezofagealnaya refyuksnaya bolezn – bolezn HHI veka. // Lechaschii vrach – 2004.– № 4.– S. 10–14.
3. *Osadchuk M. A., Osadchuk M. M.* Kliniko-endoskopicheskie i morfofunkcionalnie pokazateli v ocenke razvitiya gastroezofagealnoi reflyuksnoi bolezni // Ross. jurn. Gastroenter., gepatol., koloproktol. 2005.– № 5.– S. 12.
4. *Lazebnik L. B., Scherbakov P. L.* Gastroenterologiya. M., «MK», 2011.– S. 14–78.
5. *Ivashkin V. T., Maev I. V., Truhmanov A. S.* Pischevod Barretta. M., «Shiko», 2011.– T. 1.– 608 s.
6. *Vasilenko V. H., Grebenev A. L., Salman M. M.* Bolezni pischevoda. M., «Medicina», 1971.– 407 s.
7. *Grigorev P. Ya., Yakovenko E. P.* Diagnostika i lechenie yazvennoi bolezni i aktivnogo helikobakterialnogo gastroduodenita. // Russk. med. jurnal.– 1996.– S. 51–55.
8. *Grigorev P. Ya., Yakovenko E. P.* Profilaktika i lechenie boleznei organov pischevareniya. M., 2000.– 119 s.
9. *Vasilev Yu. V.* Gastroezofagealnaya reflyuksnaya bolezn v stadii reflyuks-ezofagita: diagnostika i terapiya // Farmateka, 2004.– № 13.– S. 1–5.
10. *Cimmerman Ya.S., Cimmerman I. Ya.* Klassifikacii gastroduodenalnih zabolevanii i klinicheskih sindromov. Perm, 2014.– 153 s.
11. *Chernin V. V., Sekareva E. V.* Ezofagiti. V aspekte narushenii regulyatornih sistem. Tver; 2017.– 268 s.
12. *Bordin D. S., Lazebnik L. B., Masharova A. A.* Gastroezofagealnaya reflyuksnaya bolezn u pojilih. / Gastroenterologiya (Bolezni vzroslih). M., 2011.– S. 58–78.
13. *Dzhulaj G. S., Sekareva E. V.* Gastrojezofageal'naja refljuksnaja bolezn' i soedi-nitel'no-tkannye displazii v aspekte premorbidnosti i komorbidnosti // JEksperim. i klinich. gastrojenterol.– 2014.– Vyp. 102.– № 2.– S. 16–20.
14. *Machabeli M. S.* Trombo-gemorragicheskij sindrom kak obshhepatologicheskaja za-konomernost' adaptacionnogo haraktera // Laborat. delo.– 1969.– № 8.– S. 451–455.
15. *Maev I. V.* Pishhevod Barretta. Gastrojenterologija. M., 2011.– S. 14–58.
16. *Truhmanov A. S.* Gastrojezofageal'naja refljuksnaja bolezn': klinika, diagnosti-ka, lechenie./ Bolezni organov pishhevarenija, 2001.– № 3.– S. 19–24.
17. *CHernin V. V., Parfenov A. I., Bondarenko V. M. Rybal'chenko O.V., CHervinec V. M.* Simbiontnoe pishhevarenie cheloveka. Fiziologija, klinika, diagnostika i lechenie ego narushenij. Tver': «Triada»; 2013. 232 s.
18. *Ugolev A. M.* JEvoljucija pishhevarenija i principy jevoljucii funkcij. L.: «Nauka»; 1985. 544 s.
19. *CHernin V. V.* Kliniko-jeksperimental'nye aspekty patogeneza, sanogeneza i le-chenija jazvennoj bolezni. Tver'; 1994. 255 s.
20. *CHernin V. V.* Bolezni pishhevoda, zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki. M.: «MIA»; 2010. 528 s.
21. *Korot'ko G. F.* Fiziologija organov pishhevarenija. Krasnodar; 2009. 667 s.
22. *CHernin V. V.* JAzvennaja bolezn'. Tver'; 2000. 287 s.
23. *CHernin V. V.* Hronicheskij gastrit. Tver': «Triada»; 2006. 302 s.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

Джулай Г. С., Джулай Т. Е., Зябрева И. А., Секарёва Е. В.
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (Тверь, Россия)

PROGNOSTIC VALUE OF CONNECTIVE TISSUE DISPLASIA IN DUODENOGASTROESOPHAGEAL REFLUX-ASSOCIATED GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Dzhulay G. S., Dzhulay T. E., Zyabryava I. A., Secareva E. V.
Tver State Medical University (Tver, Russia)

Для цитирования: Джулай Г. С., Джулай Т. Е., Зябрева И. А., Секарёва Е. В. Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Dzhulay G. S., Dzhulay T. E., Zyabryava I. A., Secareva E. V. Prognostic value of connective tissue displasia in duodenogastroesophageal reflux-associated gastroesophageal reflux disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Джулай Галина Семеновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

Джулай Татьяна Евгеньевна — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

Зябрева Ирина Андреевна — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

Секарёва Елена Валерьевна — доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент

ЗДЕСЬ БУДЕТ ПЕРЕВОД

Джулай Галина Семеновна
Dzhulay Galina S.
djoulai@mail.ru

Резюме

Цель. Уточнить во взрослой популяции больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР), распространенность признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и оценить их роль в качестве факторов риска данного варианта заболевания.

Материалы и методы. У 129 больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, в возрасте 18–76 лет проведен учет наличия и выраженности фенотипических и висцеральных признаков ДСТ с помощью оригинального скрининг-набора, выявляющего их у взрослых пациентов. Диспластозависимый фенотип диагностирован у 59 человек (15 мужчин и 44 женщины), отсутствие признаков ДСТ — у 70 (27 мужчин и 43 женщины).

Результаты. Среди фенотипических признаков ДСТ у больных ГЭРБ преобладали кожно-мышечные (47,9%), костно-суставные (27,5%) и краниальные (18,5%). В числе висцеральных признаков доминировали недостаточность кардии (57,6%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) (54,2%), аномалии строения желчного пузыря (39,0%). Независимо от пола больных выраженность ДСТ соответствовала уровню умеренной. Шанс развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, у лиц с диспластозависимым фенотипом сравнительно с лицами без признаков ДСТ возрастает в 3,7 раза при наличии ГПОД; в 1,4–1,6 раза — при недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря и их сочетании; в 4,3 раза — при сочетании ГПОД и аномалии формы желчного пузыря.

Заключение. Во взрослой популяции больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, в 45,7% случаев протекает на фоне высокой частоты фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ. Висцеральные проявления (ГПОД, недостаточность кардии, аномалии формы желчного пузыря и др.) при высокой частоте фенотипических признаков выступают предикторами развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, фенотипические и висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани, предикторы развития

Summary

Aim. To clarify the prevalence of connective tissue dysplasia (CTD) in the adult population of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) associated with duodenogastroesophageal reflux (DGER) and to assess their role as risk factors of this variant of the disease.

Materials and methods. In 129 patients with DGER-associated GERD, aged 18–76 years, the presence and severity of phenotypic and visceral signs CTD were recorded using the original screening kit, which detects them in adult patients. Dysplastic-dependent phenotype was diagnosed in 59 people (15 men and 44 women), absence of signs of CTD — in 70 (27 men and 43 women).

Results. Among the phenotypic signs of CTD in patients with GERD predominate musculocutaneous (47,9%), osteoarticular (27,5%) and cranial (18,5%). Among visceral symptoms dominated cardia insufficiency (57,6%), hiatal hernia (HH) (54,2%), the structure anomalies of gallbladder (39,0%). Regardless of the sex of patients, the severity of CTD was moderate. Chance of developing DGER-associated GERD, in patients with dysplastic-dependent phenotype was 3,7 times higher compared with individuals with no evidence of CTD in the presence of HH; 1,4–1,6 times — with cardia insufficiency, abnormal forms of gallbladder and their combination; 4,3 times — with combination of HH and an abnormal forms of gallbladder.

Conclusion. In the adult population of patients with DGER-associated GERD in 45,7% of cases it occurs on the background of the high frequency of phenotypic and visceral manifestations of CTD. Visceral manifestations (HH, cardia insufficiency, abnormal forms of the gallbladder, and others) at high frequency of phenotypic signs appear predictors of GERD associated with DGER.

Key words: gastroesophageal reflux disease, duodenogastroesophageal reflux, phenotypic and visceral signs of connective tissue dysplasia, developmental predictors

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) прочно заняла лидирующее место в структуре заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта [1–2]. Заболевание протекает с заметным снижением качества жизни больных, причем для поддержания его приемлемого уровня пациенту волей-неволей приходится соблюдать «антирефлюксные» режимы питания и жизненной активности, а в случаях, сопряженных с выраженным рефлюкс-эзофагитом,– прибегать и к долгосрочной лекарственной терапии кислотосупрессорами, антацидами, прокинетиками [3–4].

Наименее изучен и, соответственно, наименее предсказуем и управляем вариант ГЭРБ, ассоциированный с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР), с действием которого связано упорство жалоб и исход в пищевод Барретта [5–7].

Современный клиницист пока не располагает и возможностью прогнозировать, а, следовательно, и предотвращать развитие ГЭРБ, и ее осложнений. Перспективна разработка методов индивидуальной профилактики для людей с риском развития ГЭРБ, в числе которых лица с признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как структурной основы грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и недостаточности кардии (НК) [8–10]. Роль ДСТ в генезе ГЭРБ и ее варианта, ассоциированного с ДГЭР, еще предстоит уточнить [11–12]. Установление предрасполагающих факторов к формированию ГЭРБ при доминировании ДГЭР, а также возможности прогнозирования ее развития у лиц с диспластозависимым фенотипом может способствовать профилактике данного варианта болезни.

Рабочей гипотезой настоящего исследования была идея о том, что недифференцированные ДСТ, легко диагностируемые по фенотипическим особенностям организма еще в детском возрасте, создают преморбидный фон ГЭРБ во взрослой популяции. Основой для подобного умозаключения явились наблюдения педиатров за детьми разного возраста с кислотозависимыми заболеваниями верхних отделов пищаеварительного тракта с рефлюксом желудочного содержимого в пищевод при наличии у них таких диспластозависимых структурных особенностей зоны пищеводно-желудочного перехода, как врожденный короткий пищевод, ГПОД и НК [13–15].

Цель исследования: уточнить во взрослой популяции больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, распространенность фенотипических и висцеральных признаков ДСТ и оценить их роль в качестве факторов, предрасполагающих к развитию данного варианта заболевания.

Материалы и методы

В аналитическом одномоментном исследовании, одобренном Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, обследовано 129 (42 мужчины и 87 женщин) пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, в возрасте от 18 до 76 лет, подавляющее большинство из них (86,8%) составляли лица 20–59 лет.

Диагноз ГЭРБ верифицирован и детализирован клиническим исследованием больных по

традиционному плану, данными эндоскопического исследования эзофагогастродуоденальной зоны, 2-часовой и (или) суточной pH-метрии пищевода на аппарате «Гастроскан-ГЭМ» (НПО «Исток-Система», г. Фрязино). Висцеральные признаки ДСТ выявлялись в ходе эндоскопических, рентгенологических, ультразвуковых, магнитно-резонансных методов визуализации органов брюшной полости, выполненных по клиническим показаниям.

Критериями включения в исследование явилось наличие у больных, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, сочетания типичных жалоб (изжога, кислая/горькая отрыжка и регургитация), визуально различимого при эндоскопическом исследовании рефлюкс-эзофагита, явлений ДГЭР, установленного как минимум одним из диагностических приемов – выявлением при эндоскопическом исследовании окрашенного желчью рефлюксата или следов желчи на поверхности слизистой оболочки пищевода, значений pH в дистальном отделе пищевода выше 8,0 ед. либо стойким привкусом горечи натощак и после еды.

Критерии исключения/невключения: возраст моложе 18 лет, заболевания пищевода нерефлюксной этиологии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, состояния после операций на пищеводе и желудке, предшествующее обследованию курсовое лечение нестероидными противовоспалительными и антибактериальными препаратами, злокачественные новообразования любой локализации и стадии, беременность, психические заболевания, а также болезни сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем и сахарный диабет тяжелого течения со стойкой функциональной недостаточностью и снижением трудоспособности (жизнедеятельности).

Критерием для дифференциации больных на группы явилось наличие либо отсутствие у них диагностически значимого набора из 6 и более фенотипических диспластозависимых признаков [16]. Первую группу составили 70 пациентов (27 мужчин и 43 женщины), у которых клиническое и инструментальное исследование не выявляло диагностически значимого количества сохранившихся во взрослом состоянии фенотипических диспластозависимых признаков (группа I). Вторая группа (группа II) была сформирована из 59 пациентов (15 мужчин и 44 женщины), у которых определялся набор из 6 и более фенотипических признаков ДСТ.

Исследование фенотипических и висцеральных признаков ДСТ и их количественная оценка у взрослых пациентов осуществлялись по следующим принципам: четко доказана связь их происхождения со слабостью соединительнотканных структур организма; у взрослых они легко диагностируются рутинными методами и с возрастом не видоизменяются. Отвечающий этим критериям скрининг-набор признаков ДСТ создан на основе рекомендаций Т. И. Кадуриной и Л. Н. Абакумовой [17], В. Г. Арсентьева, Н. П. Шабалова [11] (*таблица 1*).

При расчетах также учитывалась степень выраженности признаков ДСТ в зависимости от их специфичности (от 1 до 6 баллов) [17]. Наибольшая их степень признавалась за висцеральными признаками, формирующими функциональный дефект в системах органов. Для количественной характеристики диспластикозависимых изменений фенотипа и внутренних органов пациента рассчитывались: среднее число признаков ДСТ на одного пациента (ЧП); суммарный индекс (СИ) как сумма набранных баллов в связи с обнаружением признаков ДСТ; индексы фенотипических (ИФИ) и висцеральных изменений (ИВИ) как суммы набранных баллов в связи с обнаружением соответственно фенотипических и висцеральных стигм ДСТ.

Статистическая обработка проводилась методами описательной и аналитической статистики с помощью пакета программ STATISTICA (версия 6.1). Характер нормальности распределения количественных признаков анализировали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий количественных параметров между независимыми группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни в зависимости от типа распределения. Выявление статистических различий качественных признаков с распределением, отличающимся от нормального – с помощью критерия χ^2 *Пирсона*. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $P<0,05$. Для расчета прогностической значимости наличия у больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, диспластозависимых признаков и их сочетаний как предположительных факторов риска использованы четырехпольные таблицы сопряженности признаков.

Результаты и обсуждение

Частота обнаружения лиц с диспластозависимым фенотипом среди больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, составила 45,7%. Расчет индексов, характеризующих выраженность ДСТ, свидетельствует о наличии статистически значимого различия ($P<0,001$) между группами больных не только по числу выявленных фенотипических стигм ДСТ, но и по всей совокупности расчетных параметров (*таблица 2*).

Среди больных ГЭРБ, вошедших в группу I, преобладали женщины (43 человека – 61,4%), у которых отдельные (несистемные) стигмы ДСТ встречались чаще, чем у мужчин ($P=0,045$), и, в первую очередь, те фенотипические признаки, которые определяли большее значение как ИФИ ($P=0,048$), так и суммарного индекса ($P=0,064$).

Интерпретация величины СИ и его составляющих в группе больных I учитывала, что первая степень ДСТ как вариант нормального фенотипа встречается в популяции в 20–45% случаев в разные возрастные периоды. При этом у детей СИ, рассчитанный только с учетом фенотипических признаков, как правило, не превышает 12 баллов [15, 17]. Значения СИ у взрослых мужчин и женщин

Таблица 1.
Диагностический скрининг-набор фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ для их количественной оценки у взрослых лиц

Признаки ДСТ	Баллы
Фенотипические признаки	
Плоскостопие	3
Варусная/вальгусная деформация нижних конечностей	3
варикозное расширение вен нижних конечностей	6
Hallux valgus	2
миопия, астигматизм	3
Деформации грудной клетки	4
Деформации позвоночника (кифоз, сколиоз, гиперлордоз)	4
Множественные пигментные пятна	3
Стрии	6
Дряблая, легко растяжимая кожа вне связи с изменениями массы тела	3
Келоидные послеоперационные/посттравматические рубцы	3
Кожные гемангиомы и ангиоэктазии	3
Грыжи паховые, передней брюшной стенки, включая послеоперационные; диастаз мышц передней брюшной стенки	4
Патологические состояния прикуса	2
Редкие аномалии	1–4
Висцеральные признаки	
Висцероптоз (нефроптоз, гастроптоз, гепатоптоз, пупок, нависающий козырьком)	4
«Географический» язык	3
ГПОД, врожденный короткий пищевод	5
Недостаточность (халазия) кардии	5
Дивертикулы пищеварительной трубки (пищевода, двенадцатиперстной кишки, Меккелевский, толстой кишки)	4
Долихосигма	2
Мегаколон	2
Кисты (поликистоз) паренхиматозных органов	3
Гемангиомы печени	4
Аномалии строения желчного пузыря	3
Аномалии строения мочевыводящей системы	2–6
Пролапсы клапанов сердца (митрального, трехстворчатого)	1–3
Малые аномалии строения сердца	1
Аномалии хода и строения сосудов	4

Таблица 2.
Количественные показатели фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР (M ± m)

Индексы ДСТ, баллы	Группы больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР						P
	Группа I (n=70)			Группа II (n=59)			
	Муж. (n=27)	Жен. (n=43)	P_1	Муж. (n=15)	Жен. (n=44)	P_2	
ИЧП	3,25±1,32	3,93±1,35	0,045	7,66±0,62	7,38±0,65	0,152	<0,001
СИ	12,26±4,79	14,58±5,15	0,064	28,00±0,79	28,36±3,72	0,735	
ИФИ	4,92±2,78	6,48±3,36	0,048	12,80±2,88	12,70±3,76	0,929	
ИВИ	7,29±3,76	8,09±3,63	0,386	15,00±2,53	15,65±4,39	0,585	

Примечание:
P – достоверность различий между I и II группами больных; P_1 – между мужчинами и женщинами I группы; P_2 – между мужчинами и женщинами II группы; n – численность групп; ИЧП – индекс числа признаков, СИ – суммарный индекс, ИФИ – индекс фенотипических изменений, ИВИ – индекс висцеральных изменений

с ГЭРБ группы I близки к этому уровню при том, что при осмотре врача фиксируются только те стигмы ДСТ, которые, сохраняясь у взрослых, не могут быть приняты за индивидуальные черты внешности или их возрастную динамику.

В группе больных II, где также преобладали женщины (44 человека – 74,6%), ни по одному из рассчитанных индексов, характеризующих выраженность ДСТ, значимых различий с показателями у мужчин не отмечено (P>0,05). При этом независимо от пола больных ГЭРБ средняя величина СИ, превышающая 28 баллов, соответствует уровню умеренной (21–40 баллов) выраженности ДСТ.

Как и в группе больных I, основной «вклад» в формирование величины СИ привнесли висцеральные проявления ДСТ, связь которых со слабостью соединительнотканных структур органов бесспорна, подтверждена инструментальными исследованиями внутренних органов, и, соответственно, имеет более высокое ранговое значение (балл).

Среди фенотипических признаков ДСТ у больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, преобладали кожно-мышечные (47,9% случаев), костно-суставные (27,5%) и краниальные стигмы (18,5%). В их числе такие легко заметные уже при осмотре

Таблица 3.
Статистические показатели, характеризующие шансы висцеральных диспластозависимых признаков служить предикторами развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР

Примечание:
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, НК – недостаточность кардии, АЖП – аномалия формы желчного пузыря

Возможные предикторы ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР	Статистические показатели					
	Шанс в группе I	Шанс в группе II	Отношение шансов (ОШ)	Стандартная ошибка ОШ	Нижняя граница ДИ (95%)	Верхняя граница ДИ (95%)
ГПОД	0,509	1,882	3,695	0,382	1,747	7,813
НК	0,676	1,030	1,525	0,356	0,759	3,064
АЖП	0,750	1,045	1,394	0,371	0,674	2,884
ГПОД + АЖП	0,613	2,625	4,283	0,464	1,726	10,629
НК + АЖП	0,787	1,222	1,553	0,489	0,596	4,051

фенотипические признаки ДСТ как плоскостопие (9,7%), нарушения осанки в связи с деформациями позвоночника (9,1%), дряблая кожа (8,6%) с множественными пигментными пятнами (8,8%), гемангиомами, ангиоэктазиями (7,7%) и стриями (6,3%), варикозное расширение вен нижних конечностей (5,9%), грыжи передней брюшной стенки (6,3%), включая прооперированные, а также келоидные послеоперационные рубцы (4,3%). Следует указать на высокую частоту миопии не ниже II степени, которая развилась еще в детском и подростковом возрасте, и астигматизма (12,0%). В числе не подлежащих систематизации проявлений ДСТ оказались единичные костно-суставные стигмы (грыжи Шморля, аномалии Киммерли, аномалии строения шейного отдела позвоночника, аномалии осанки, гипермобильность суставов легкой степени, дисплазия тазобедренного сустава в анамнезе).

Наиболее часты, как и следовало ожидать в клинической когорте больных ГЭРБ, те из висцеральных проявлений ДСТ, которые участвуют в формировании патологических рефлюксов в пищевод: недостаточность кардии отмечена в 57,6% случаев, ГПОД – в 54,2%. Аномалии строения желчного пузыря, наличие которых способствует появлению дуоденогастрального и дуоденогастроэзофагеального рефлюксов, имели место у 39,0% больных ГЭРБ. Несколько реже (35,6%) зарегистрированы явления висцероптоза, чаще всего (66,7% из них) в форме одно- или двустороннего нефроптоза. Долихосигма и мегаколон обнаружены у 25,4% больных группы II.

Изучение прогностической значимости у больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, с диспластозависимым фенотипом висцеральных признаков и их сочетаний как предикторов развития путем расчета отношения шансов (ОШ) свидетельствует о наибольшей значимости ГПОД и их сочетания с аномалиями формы желчного пузыря: возможность развития заболевания при наличии ГПОД в этом случаев в 3,7 раза выше, чем у лиц без признаков ДСТ, при сочетании ГПОД и аномалии формы желчного пузыря – в 4,3 раза, при недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря и их сочетании в –1,4–1,6 раза (*таблица 3*).

Заключение

Предпринятая нами попытка прогнозирования развития варианта течения ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, привела к установлению тех предрасполагающих структурных характеристик органов пищеварительной системы, на основе которых и развивается заболевание. И, если фенотипические стигмы служат, прежде всего, маркерами ДСТ как генетически детерминированной особенности организма, то висцеральные стигмы существенны в качестве структурных предикторов нарушений функционирования эзофагогастродуоденальной зоны, предрасполагающих к возникновению патологических рефлюксов пищевого химуса.

Выводы

1. Недифференцированные ДСТ выступают предикторами развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР.
2. В качестве преморбидного фактора ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, наибольшее значение имеет такой висцеральный признак ДСТ как ГПОД, причем в комбинации с аномалиями формы желчного пузыря его прогностическое значение возрастает.
3. У лиц молодого возраста с диспластозависимым фенотипом необходим целенаправленный диагностический поиск висцеральных признаков ДСТ в системе пищеварения как структурных предикторов хронических заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны и билиарного тракта, особенно активный при наличии абдоминальных болевых ощущений и диспепсических расстройств.
4. При обнаружении у лиц с диспластозависимым фенотипом таких висцеральных признаков ДСТ, как недостаточность кардии, ГПОД, аномалия формы желчного пузыря, им на донозологическом этапе должен быть настоятельно рекомендован антирефлюксный жизненный стиль и пищевое поведение, включая выбор профессиональной, спортивной деятельности и бытовых привычек в качестве средств первичной профилактики ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР.

Литература | Reference

1. *Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др.* Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.– 2017.– № 2 (138).– С. 3–21.

   Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganiyeva D.I. i dr. Natsionalnyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimykh i assotsiirovannykh s *Helicobacter pylori* zabolevaniy (VI Moskovskiye soglasheniya). Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017. № 2 (138).– S. 3–21.

2. *Старостин Б.Д.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.– 2014.– № 1–2.– С. 2–14.

   Starostin B.D. Gastroezofagealnaya reflyuksnaya bolezn (chast I). Epidemiologiya. faktory riska. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2014. № 1–2.– S. 2–14.

3. *Бордин Д.С., Колбасников С.В., Кононова А.Г.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: типичные проблемы терапии и пути их преодоления. Доктор.ру.– 2016.– № 1 (118).– С. 14–18.

   Bordin D.S., Kolbasnikov S.V., Kononova A.G. Gastroezofagealnaya reflyuksnaya bolezn: tipichnyye problemy terapii i puti ikh preodoleniya. Doktor.ru. 2016. № 1 (118).– S. 14–18.

4. *Eherer A.* Management of gastroesophageal reflux dsease: lifestyle modification and alternative approaches. Dig. Dis.– 2014; 32 (1–2).– *P.* 149–151.

5. *Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др.* Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. Consilium Medicum.– 2014.– № 8 (16).– С. 5–8.

   Mayev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreyev D.N. i dr. Duodenogastroezofagealnyy reflyuks: klinicheskoye znacheniye i podkhody k terapii. Consilium Medicum. 2014. № 8 (16).– S. 5–8.

6. *Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Андреев Н.Г. и др.* Подходы к диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом. Фарматека.– 2012.– № 10.– С. 10–15.

   Samsonov A.A., Golubev N.N., Andreyev N.G. i dr. Podkhody k diagnostike i lecheniyu gastroezofagealnoy reflyuksnoy bolezni v sochetanii s duodenogastroezofagealnym reflyuksom. Farmateka. 2012. № 10.– S. 10–15.

7. *Takahashi Y., Amano Y., Yuki T. et al.* Impact of the composition of gastric reflux bile acids on Barrett's oesophagus. Digestive and Liver Disease.– 2011.– № 43 (9).– 692–697.

8. *Шишко В.И., Петрулевич Ю.Я.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-физиологические особенности пищевода, факторы риска и механизмы развития (обзор литературы, часть I). Журнал Гродненского государственного медицинского университета.– 2015.– № 1 (19).– С. 19–25.

   Shishko V.I., Petrulevich Yu. Ya. Gastroezofagealnaya reflyuksnaya bolezn: anatomo-fiziologicheskiye osobennosti pishchevoda. faktory riska i mekhanizmy razvitiya (obzor literatury. chast I). Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2015. № 1 (19).– S. 19–25.

9. *Cram M., De Caestecker J.* Hiatus hernia and gastro-oesophageal reflux disease. Medicine.– 2011.– № 39 (3).– *P.* 132–136.

10. *Herregods T.V., Bredenoord A.J., Smout A.J.* Pathophysiology of gastroesophageal reflux desiase: new understanding in a new era. Neurogasrtoenterol. Motil.– 2015.– № 27 (9).– *P.* 1202–1213.

11. *Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П.* Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики. *Вопросы практической педиатрии.*– 2011.– № 6 (5).– С. 59–65.

    Arsentyev V.G., Shabalov N.P. Displaziya soyedinitelnoy tkani u detey kak konstitutsionalnaya osnova poliorgannykh narusheniy: voprosy klassifikatsii. kriterii diagnostiki. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2011. № 6 (5).– S. 59–65.

12. *Яковлев В.М., Нечаева Г.И.* Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней. Сибирский медицинский журнал.– 2011.– № 3–2 (26).– С. 9–12.

    Yakovlev V.M., Nechayeva G.I. Sistemnyye displazii soyedinitelnoy tkani: aktualnost problemy v klinike vnutrennikh bolezney. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2011. № 3–2 (26).– S. 9–12.

13. *Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Капустина Л.В. и др.* Клинические и биохимические признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Вестник Ивановской медицинской академии.– 2014.– № 3 (19).– С. 17–19.

    Apenchenko Yu.S., Basalayeva N.V., Kapustina L.V. i dr. Klinicheskiye i biokhimicheskiye priznaki displazii soyedinitelnoy tkani u detey s gastroezofagealnoy reflyuksnoy boleznyu. Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii. 2014. № 3 (19).– S. 17–19.

14. *Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. и др.* Клинико-патогенетическое значение нарушения метаболизма коллагена у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.– 2013.– № 1.– С. 20–24.

    Butorina N.V., Zaprudnov A.M., Vakhrushev Ya.M. i dr. Kliniko-patogeneticheskoye znacheniye narusheniya metabolizma kollagena u detey s gastroezofagealnoy reflyuksnoy boleznyu. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2013. № 1.– S. 20–24.

15. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2009.– 704 с.

    Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displaziya soyedinitelnoy tkani. Rukovodstvo dlya vrachey. Sankt-Peterburg. 2009.– 704

16. *Таболин В.А., Шабалов Н.П.* Справочник неонатолога. Ленинград, 1984.– 320 с.

    Tabolin V.A., Shabalov N.P. Spravochnik neonatologa. Leningrad. 1984.– 320 s.

17. *Кадурина Т.И., Абакумова Л.Н.* Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Москва-Тверь-Санкт-Петербург, 2010.– С. 32–40.

    Kadurina T.I., Abakumova L.N. Algoritm diagnostiki displazii soyedinitelnoy tkani u detey. Pediatricheskiye aspekty displazii soyedinitelnoy tkani. Dostizheniya i perspektivy. Moskva-Tver-Sankt-Peterburg. 2010.– S. 32–40.

УДК 616.33–002.2–006:571.27

ИЗМЕНЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ТУМОРНЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ФАКТОРА-α ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА

Матвеева Л. В.[1], Капкаева Р. Х.[1], Чудайкин А. Н.[1], Мишанина Л. С.[2]
[1] ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»
[2] ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая больница» (г. Саранск, Россия)

CHANGES OF THE SERUM LEVELS OF TUMOR NECROSIS FACTOR-α AT DISEASES GASTRIC

Matveeva L. V.[1], Kapkaeva R. H.[1], Chudajkin A. N.[1], Mishanina L. S.[2]
[1] Ogarev Mordovia State University
[2] Mordovia Republican clinical hospital (Saransk, Russia)

Для цитирования: Матвеева Л. В., Капкаева Р. Х., Чудайкин А. Н., Мишанина Л. С. Изменения сывороточного уровня туморнекротизирующего фактора-α при заболеваниях желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Matveeva L. V., Kapkaeva R. H., Chudajkin A. N., Mishanina L. S. Changes of the serum levels of tumor necrosis factor-α at diseases gastric. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Матвеева Любовь Васильевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»

Капкаева Регина Харисовна — ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»

Чудайкин Александр Николаевич — аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»

Мишанина Лидия Сергеевна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая больница»

Matveeva Ljubov V.— PhD, Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Ogarev Mordovia State University

Kapkaeva Regina H.— assistant, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Ogarev Mordovia State University

Chudajkin Alexandr N.— PhD student, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Ogarev Mordovia State University

Mishanina Lidiya Sergeevna — doctor-gastroenterologist, Mordovia Republican clinical hospital

Матвеева Любовь Васильевна
Matveeva Ljubov V.
MatveevaLjubov1@mail.ru

Резюме

Цель исследования — определить сывороточный уровень туморнекротизирующего фактора-α (TNF-α) при заболеваниях желудка в сопоставлении с морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Материалы и методы. Обследовали при информированном согласии 204 пациентов с предопухолевыми заболеваниями желудка, 40 больных раком желудка, 40 здоровых добровольцев. Количество TNF-α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Сывороточный уровень TNF-α у больных хроническим гастритом, язвенной болезнью, полипозом, раком желудка значимо превышал значения здоровых лиц, коррелировал со стадией атрофии, степенью воспаления, обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori*, тяжестью ульцерозного процесса, стадией опухолевого роста.

Заключение. Определение количества TNF-α в сыворотке крови можно использовать для иммуно-лабораторной оценки тяжести и прогнозирования течения патологического процесса в СОЖ.

Ключевые слова: туморнекротизирующий фактор-α, гастрит, язвенная болезнь, полипоз, рак желудка, *Helicobacter pylori*

Summary

The aim of the study was to determine the serum level of tumor necrosis factor-α (TNF-α) with diseases of the stomach in correlation with the morphological changes of the gastric mucosa (GM).

Materials and methods. Examined with the informed consent of the 204 patients with precancerous diseases of the stomach, 40 patients with gastric cancer, and 40 healthy volunteers. The amount of TNF-α in serum was determined by enzyme immunoassay.

Results. The serum level of TNF-α in patients with chronic gastritis, peptic ulcer, polyposis, gastric cancer significantly exceeded the values of healthy individuals, correlated with the stage of atrophy, the degree of inflammation, colonization of GM *Helicobacter pylori*, severity ulcerative process, stage of tumor growth. Conclusion. Determining the number of TNF-α in serum can be used for immuno-laboratory assessment of severity and prognosis of the pathological process in the GM.

Keywords: tumor necrosis factor-α, gastritis, peptic ulcer disease, polyposis, gastric cancer, *Helicobacter pylori*

Введение

Цитокины являются факторами, опосредующими взаимосвязь между хроническим воспалением и канцерогенезом [1].

Туморнекротизирующий фактор-α (TNF-α) проявляет эффекты провоспалительного цитокина: активирует тканевые протеазы, повышает экспрессию молекул межклеточной и сосудисто-клеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов, усиливая сосудистую проницаемость, облегчая трансэндотелиальную миграцию и инфильтрацию ткани лейкоцитами. TNF-α в очаге воспаления запускает цитокиновый каскад, увеличивая выработку интерлейкина (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 разными типами клеток и аутокринно стимулируя мононуклеарные фагоциты и другие продуценты [2–6]. IL-1, TNF-α в совокупности с содружественными провоспалительными цитокинами усиливают свертывание, ингибируют фибринолиз, приводя к тромбозам в микроциркуляторном русле и микрокровоизлияниям в тканях [7].

TNF-α опосредует процессы апоптоза клеток, а также может стимулировать внутриклеточные антиапоптические механизмы и оказывать репаративное действие [3–5]. Показано [8], что *Helicobacter (H.) pylori*, активируя продукцию IL-1β и TNF-α нейтрофилами, моноцитами, усиливает Fas-опосредованный апоптоз эпителиоцитов, лимфоцитов и моноцитов; выявлена положительная корреляция между уреазной активностью *H. pylori* и выраженностью апоптоза клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ). Кроме того отмечено [9], что непосредственно *H. pylori*-инфицированные клетки желудка способны секретировать IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, инициируя активацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Также имеются данные [10; 11] о продукции TNF-α и приобретении прямой цитолитической активности $CD4^+$-клетками при стимуляции цитомегаловирусом, обнаруживаемым с большой частотой в СОЖ [12].

Биологические эффекты цитокина зависят от его концентрации. Низкий уровень продукции TNF-α необходим для поддержания противоопухолевой защиты. Значительное повышение активности, как правило, сопряжено с реакцией повреждения и воспаления, а сверхвысокие концентрации – с развитием тяжелых генерализованных расстройств, полиорганной недостаточности [3].

Ранее установлено [13], что в начале обострения язвенной болезни желудка в сыворотке крови определяются повышенные концентрации ранних провоспалительных цитокинов, затем увеличивается уровень TNF-α, становясь максимальным в разгар заболевания. Увеличение концентрации TNF-α на фоне сниженного уровня IL-4, наблюдающееся при часто рецидивирующей, длительно незаживающей язве желудка, является неблагоприятным прогностическим признаком заболевания.

По данным А. В. Сосниной и соавт. [1], у больных хроническим атрофическим гастритом отмечается положительная корреляционная связь средней силы между индексом влияния поликлональных активаторов на продукцию TNF-α клетками крови и степенью дисплазии эпителия СОЖ.

Цель исследования – определить сывороточный уровень TNF-α при предраковых заболеваниях и раке желудка в сопоставлении с морфологическими изменениями СОЖ.

Материал и методы

Обследовали при информированном согласии 204 пациента с предопухолевыми заболеваниями, 40 больных раком желудка, 40 здоровых добровольцев, не имеющих признаков онко- и обострения гастропатологии (контрольная группа) на базе Мордовской республиканской клинической больницы, Мордовского республиканского онкологического диспансера.

Больные с обострением хронического гастрита в зависимости от стадии атрофии, определенной морфологически, были разделены на группы: 1-я группа – 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом, 2-я – 40 больных очагово-атрофическим (I–II стадия) гастритом, 3-я – 40 пациентов с распространенным атрофическим (III–IV стадия) гастритом. В 4-ю группу вошли 42 пациента с обострением язвенной болезни желудка, в 5-ю группу – 40 больных полипозом желудка, в 6-ю группу – 40 больных раком желудка (при гистологическом исследовании в 82,5% случаев обнаруживалась аденокарцинома разной степени дифференцировки, в 17,5% – перстневидноклеточный рак). По полу и возрасту между группами отмечался относительный паритет.

У обследованных лиц при эзофагогастродуоденоскопии проводили забор материала при прицельной биопсии из антрального, фундального отделов, тела желудка, гастробиоптаты доставляли в патогистологическую лабораторию для исследования. Наличие и выраженность обсеменения слизистой оболочки *H. pylori* определяли при помощи тест-системы оценки уреазной активности биоптата и микроскопии мазков-отпечатков, окрашенных по Романовскому-Гимзе.

Группа	Показатель	TNF-α	
		Me [Q1; Q3]	Отклонение от нормы,%
Контрольная группа		2,8 [0; 4,5]	-
1-я группа		8,4 [6,4; 11] *	78,6
2-я группа		9 [5,2; 10,2] *	65,0
3-я группа		9,3 [6,5; 11,5] *	85,0
4-я группа		10,4 [7,2; 12,5] *#§ Δ	88,1
5-я группа		9,4 [6,5; 10,5] *◊	77,5
6-я группа	до операции	19,25 [15; 23] *#§ Δ◊o	100
	после операции	15,5 [11; 19] *#§ Δ◊o	100

Таблица 1.
Сывороточная концентрация (пг/мл) TNF-α при заболеваниях желудка

Примечание:
значимые различия относительно контрольной группы – *, 1-й группы – #, 2-й группы – § , 3-й группы – Δ, 4-й группы – ◊, 5-й группы – o.

Группа	Показатель	TNF-α	
		Me [Q1; Q3]	Отклонение от нормы,%
4-я группа	Легкое течение (n=12)	6,2 [3,7; 7,4] *	58,3
	Течение средней тяжести (n=20)	10,65 [9; 12] *	100
	Тяжелое течение (n=10)	12,55 [11,8; 19,5] *	100

Таблица 2.
Сывороточный уровень (пг/мл) TNF-α в зависимости от течения ульцерозного процесса в желудке

Примечание:
* – значимые различия относительно контрольной группы.

Группа	Показатель	TNF-α	
		Me [Q1; Q3]	Отклонение от нормы,%
6-я группа	II стадия (n=11)	13,8 [13,5; 16] *	100
	III стадия (n=15)	18,5 [16,5; 20,5] *	100
	IV стадия (n=14)	23,25 [22; 25] *	100

Таблица 3.
Сывороточный уровень (пг/мл) TNF-α при гастроканцерогенезе

Примечание:
* – значимые различия относительно контрольной группы.

Кровь на иммунологическое обследование забиралась в утренние часы натощак из локтевой вены в объеме 5 мл в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при температуре 20–25 °С. Сыворотку отделяли центрифугированием, помещали в пробирки типа Эппендорф, хранили при температуре не выше –20 °С до процедуры иммуноферментного анализа.

Количество TNF-α в сыворотке крови обследованных лиц определяли методом иммуноферментного анализа с применением тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), диапазоном нормальных значений, согласно рекомендации производителя, считали 0–6 пг/мл.

Результаты обработали с помощью программы Microsoft Excel 2010, выражали в виде медианы (Me), 1, 3 квартилей (Q1; Q3). Показатели сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), оценивали их статистическую значимость по степени вероятности – p. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Количество TNF-α в сыворотке крови обследованных больных превышало ($p<0,001$) средние значения здоровых лиц во всех группах сравнения: на 222,0% в 1-й, на 199,3% во 2-й, на 251,9% в 3-й, на 285,1% в 4-й, на 238,1% в 5-й, на 620,9% в 6-й группе.

Статистически значимых различий по средним значениям TNF-α между группами больных с предраковыми состояниями не выявлено, тогда как при сравнении индивидуальных значений при помощи непараметрического теста Манна-Уитни определилось достоверное превалирование показателя при ульцерозном процессе (4-я группа) над данными 1–3-й и 5-й групп (табл. 1), что соответствовало большей воспалительной инфильтрации СОЖ. Ранее установлено, что TNF-α индуцирует поляризацию макрофагов в направлении М1-фенотипа, участвующих в активной фазе воспаления [14; 15].

Концентрация TNF-α >6 пг/мл определилась у 161 (78,9%) больных с предраковыми состояниями желудка: у 33 (78,6%) пациентов 1-й, 26 (65,0%) 2-й, 34 (85,0%) 3-й, 37 (88,1%) 4-й и 31 (77,5%) 5-й групп. У больных была выявлена положительная умеренной силы корреляция уровня TNF-α и стадии атрофии СОЖ ($r_s=+0,440$, $p<0,01$). Кроме того при ульцерозном процессе наблюдалась сильная прямая взаимосвязь тяжести его течения и количества TNF-α (табл. 2) в сыворотке крови – $r_s=+0,785$, $p<0,01$.

Сывороточный уровень TNF-α у всех обследованных больных раком желудка превышал верхнюю границу нормальных значений и значимо доминировал над значениями при предраковых состояниях: на 123,9, 140,9, 104,9, 87,2, 113,2% относительно 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й групп ($p<0,001$) соответственно. Количество исследуемого цитокина у больных раком желудка было сильно связано со стадией опухолевого процесса (табл. 3; $r_s=+0,887$, $p<0,01$), превышало значения контрольной группы: до операции в 7,2 раза ($p<0,001$) и не зависело

от гистотипа опухоли, что согласуется с литературными данными [16]. При сравнении средних и индивидуальных значений TNF-α на разных стадиях рака желудка определилось значимое увеличение показателя в ряду: II стадия < III стадия < IV стадия. После гастрэктомии уровень TNF-α у большинства больных уменьшался, особенно при низкодифференцированной аденокарциноме (на 41,0%), но границ нормы не достигал и в среднем по группе был выше значений клинически здоровых лиц на 476,0% (p<0,001).

При корреляционном анализе изменений уровня TNF-α и степени обсемененности СОЖ *H. pylori* [17] во всех группах обследованных определилась прямая сильная взаимосвязь показателей (r_s=+0,743–0,865, p<0,01), наибольшая у больных раком желудка. Полученные нами результаты подтверждают установленные ранее [18] о том, что секреция TNF-α достоверно выше у больных гастритом, инфицированных *H. pylori*, чем у здоровых лиц и не инфицированных *H. pylori* больных, коррелирует со степенью воспаления.

Заключение

Учитывая изменения, выявленные у обследованных больных, определение количества TNF-α в сыворотке крови можно использовать для иммуно-лабораторной оценки тяжести и прогнозирования течения патологического процесса в СОЖ.

Литература | Reference

1. *Соснина А.В., Михайлова Е.С., Аутеншлюс А.И. и соавт.* Цитокинпродуцирующий потенциал клеток крови и цитокины сыворотки больных хроническим атрофическим гастритом // Мед. иммунол.– 2013.– Т. 15, № 3.– С. 247–254
   Sosnina A.V., Mikhaylova E.S., Autenshlyus A.I. et al. Tsitokinprodutsiruyushchiy potentsial kletok krovi i tsitokiny syvorotki bolnykh khronicheskim atroficheskim gastritom // Med. immunol.– 2013.– T. 15. № 3.– S. 247–254
2. *Агеева Е.С.* Эффекты цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных хронического гастрита и язвенной болезни // Сиб. мед. журн.– 2014.– № 2.– С. 5–8
   Ageyeva E.S. Effekty tsitokinov v patogeneze *Helicobacter pylori*-assotsiirovannykh khronicheskogo gastrita i yazvennoy bolezni // Sib. med. zhurn.– 2014.– № 2.– S. 5–8
3. *Ешану В.С.* Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол.– 2004.– № 5.– С. 11–16.
   Eshanu V.S. Tsitokiny i ikh biologicheskiye effekty pri nekotorykh boleznyakh pecheni // Klin. persp. gastroenterol.. gepatol.– 2004.– № 5.– S. 11–16.
4. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины.– СПб.: Фолиант, 2008.
   Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny.– SPb.: Foliant. 2008.
5. *Ярилин А.А.* Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
   Yarilin A.A. Immunologiya. M.: GEOTAR-Media. 2010.
6. *Матвеева Л.В., Стенина М.А., Мосина Л.М.* Цитокиновая регуляция ульцерогенеза слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Мед. иммунол.– 2013.– Т. 15, № 2.– С. 107–119.
   Matveyeva L.V., Stenina M.A., Mosina L.M. Tsitokinovaya regulyatsiya ultserogeneza slizistoy obolochki gastroduodenalnoy zony // Med. immunol.– 2013.– T. 15. № 2.– S. 107–119.
7. *Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А.* Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Мед. иммунол.– 2001.– Т. 3, № 4.– С. 499–514.
   Freydlin I.S., Sheykin Yu.A. Endotelialnyye kletki v kachestve misheney i produtsentov tsitokinov // Med. immunol.– 2001.– T. 3. № 4.– S. 499–514.
8. *Останин А.А., Пальцев А.И., Лебедев А.Г. и соавт.* Характеристика апоптоза и функциональной активности лимфоцитов у больных язвенной болезнью // Бюлл. СО РАМН.– 2004.– № 1 (111).– С. 129–134.
   Ostanin A.A., Paltsev A.I., Lebedev A.G. i soavt. Kharakteristika apoptoza i funktsionalnoy aktivnosti limfotsitov u bolnykh yazvennoy boleznyu // Byull. SO RAMN.– 2004.– № 1 (111).– S. 129–134.
9. *Bäckhed F., Rokbi B., Torstensson E. et al.* Gastric mucosal recognition of *Helicobacter pylori* is independent of Toll-like receptor 4 // J. Inf. Dis.– 2003.– Vol. 187, no. 5.– P. 829–836.
10. *Casazza J.P., Betts M.R., Price D.A. et al.* Acquisition of direct antiviral effector functions by CMV-specific $CD4^+$T lymphocytes with cellular maturation // J. Exp. Med.– 2006.– Vol. 203.– P. 2865–2877.
11. *Матвеева Л.В.* Механизмы индукции клеточной цитотоксичности при воспалительном процессе в слизистой оболочке желудка // Мед. иммунол.– 2017.– Т. 19, № 6.– С. 673–682.
    Matveyeva L.V. Mekhanizmy induktsii kletochnoy tsitotoksichnosti pri vospalitelnom protsesse v slizistoy obolochke zheludka // Med. immunol.– 2017.– T. 19. № 6.– S. 673–682.
12. *Дудаева Н.Г., Гречушников В.Б., Бугаева И.О. и соавт.* Иммунологические и морфологические аспекты диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и вирусов семейства *Herpesviridae* // Саратов. науч. мед. журн.– 2010.– № 6.– С. 361–364.
    Dudayeva N.G., Grechushnikov V.B., Bugayeva I.O. i soavt. Immunologicheskiye i morfologicheskiye aspekty diagnostiki infektsii *Helicobacter pylori* i virusov semeystva Herpesviridae // Saratov. nauch. med. zhurn.– 2010.– № 6.– S. 361–364.
13. *Соколова Г.Н., Потапова В.Б.* Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка.– М.: Анахарсис, 2009.
    Sokolova G.N., Potapova V.B. Kliniko-patogeneticheskiye aspekty yazvennoy bolezni zheludka.– M.: Anakharsis. 2009.
14. *Ярилин Д.А.* Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология.– 2014.– № 4.– С. 195–201.
    Yarilin D.A. Rol faktora nekroza opukholey v regulyatsii vospalitelnogo otveta monotsitov i makrofagov // Immunologiya.– 2014.– № 4.– S. 195–201.

15. *Ivashkiv L. B.* Epigenetic regulation of macrophage polarization and function // Trends Immunol.– 2013.– Vol. 34.– P. 216–223.
16. *Szaflarska A., Szczepanik A., Siedlar M. et al.* Preoperative Plasma Level of IL-10 but not of Proinflammatory Cytokines Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Gastric Cancer // Anticancer Res.– 2009.– Vol. 29, no. 12.– P. 5005–5012.
17. *Курусин В.М., Матвеева Л. В.* Гендерные особенности изменений микробиоты желудка при заболеваниях гастродуоденальной зоны // Эксп. и клин. гастроэнтерол.– 2016.– № 126 (2).– С. 25–29.

Kurusin V. M., Matveyeva L. V. Gendernyye osobennosti izmeneniy mikrobioty zheludka pri zabolevaniyakh gastroduodenalnoy zony // Eksp. i klin. gastroenterol.– 2016.– № 126 (2).– S. 25–29.

18. *Шавлакадзе Н., Пурцхванидзе Б., Чхиквадзе Л., Кинцурашвили А.* Интерлейкин-10 и фактор некроза опухоли у пациентов с хроническим гастритом, индуцированным *H. pylori* // Аллергол. и иммунол.– 2012.– Т. 13, № 3.– С. 243–246.

Shavlakadze N., Purtskhvanidze B., Chkhikvadze L., Kintsurashvili A. Interleykin-10 i faktor nekroza opukholi u patsiyentov c khronicheskim gastritom. indutsirovannym *H. pylori* // Allergol. i immunol.– 2012.– T. 13. № 3.– S. 243–246.

УДК: 616.33/.342–002.44–06:612.015.31:546.41:615.31:546.41

КАЛЬЦИЕВЫЙ ДИСБАЛАНС В ПАТОГЕНЕЗЕ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ГАСТОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ, И ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В ИХ ЛЕЧЕНИИ

Фомина Л. А.
Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия)

CALCIUM IMBALANCE IN THE PATHOGENESIS OF SYMPTOMATIC GASTRODUODENAL ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS, AND EFFECTIVENESS OF BLOCKERS OF SLOW CALCIUM CHANNELS IN THEIR TREATMENT

Fomina L. A.
Tver state medical university, department of faculty therapy (Tver, Russia)

Для цитирования: Фомина Л. А. Кальциевый дисбаланс в патогенезе симптоматических гастодуоденальных язв, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными средствами, и эффективность блокаторов медленных кальциевых каналов в их лечении. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Fomina L. A. Calcium imbalance in the pathogenesis of symptomatic gastroduodenal ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs, and effectiveness of blockers of slow calcium channels in their treatment. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Фомина Людмила Артуровна
Fomina Ludmila A.
Ludmifom@mail.ru

Фомина Людмила Артуровна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Тверского государственного медицинского университета

Fomina Ludmila Arturovna — ЗДЕСЬ БУДЕТ ПЕРЕВОД

Резюме

Обследовано 84 пациента с рецидивом язвенной болезни и симтоматическими гастродуоденальными язвами (СГДЯ), ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Первая группа состояла из пациентов с рецидивом ЯБ, вторая — больных с СГДЯ. Группы не отличались по возрасту, полу и локализации язв. Каждая включала 7 мужчин, средний возраст которых составил 49,4±3,6 лет, и 7 женщин в возрасте 51,2±2,2 лет. У 9 обследованных язвы располагались в желудке, у 5 — в двенадцатиперстной кишке.

Все пациенты этих двух групп кроме комплексной терапии, включающей диету, охранительный режим, цитопротекторы, антисекреторные средства, по показаниям препараты эрадикационной Нр-терапии I линии, получали БМКК нифедипин по 0,01 трехкратно в течение курса лечения (2–4 недели).

Для уточнения эффективности использования нифедипина при лечении рецидива ЯБ и СГДЯ была сформирована третья группа, включающая 56 больных (42 мужчины и 14 женщин) с рецидивом ЯБ (12 пациентов с язвами желудка, 44 — двенадцатиперстной кишки), средний возраст 33,9±11,7 года, получавших аналогичную двум основным группам терапию только без нифедипина.

Исследование кальция крови установило, что гастродуоденальные язвы сопровождаются значимым ($p<0,05$) его повышением по сравнению со здоровыми лицами (2,04±0,05 ммоль/л) во всех группах.

При изучение регионарной микроциркуляции в биоптатах СО периульцерозной зоны у всех обследованных с рецидивом ЯБ и СГДЯ выявлялись ее нарушения, характеризующиеся полнокровием и расширением капилляров и венул, спазмом артериол, микротромбами, отеком и геморрагиями в периваскулярной ткани. Однако СГДЯ и более существенному увеличению уровня кальция крови сопутствовали более выраженные сосудистые и внутрисосудистые нарушения, а рецидиву ЯБ — периваскулярные изменения конечного кровотока.

Сопоставляя представленные данные с результатами наших исследований, изложенных в предыдущих работах, можно считать, что СГДЯ как и рецидив ЯБ протекает на фоне дисфункции кальцийрегулирующей системы с повышением уровня кальция крови, способствующего формированию таких механизмов ульцерогенеза как нарушение регионарной микроциркуляции, активация кислотно-пептического фактора и развитие гипермоторной дискинезии желудка.

Вывод. Симптоматические гастродуоденальные язвы, как и рецидив язвенной болезни сопровождаются повышением уровня кальция крови, отражающим дисфункцию кальцийрегулирующей системы и способствующим формированию основных механизмов ульцерогенеза. Включение в комплекс терапии симптоматических гастродуоденальных язв, ассоциированных с НПВС, и рецидива язвенной болезни блокаторов медленных кальциевых каналов патогенетически оправдано и клинически эффективно.

Summary

84 patients with recurrent peptic ulcer disease and simtomatic gastroduodenal ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were examined.

The first group consisted of patients with relapse of UX, the second — patients with SRS. Groups did not differ in age, sex and localization of ulcers. Each included 7 men, with an average age of 49.4±3.6 years, and 7 women aged 51.2±2.2 years. 9 examined ulcers were located in the stomach, 5 — in the duodenum.

All patients of these two groups, except for complex therapy, including diet, protective regime, cytoprotectors, anti-secretory agents, according to indications, preparations of eradication HP-therapy of the I line, received bmkk nifedipine 0.01 three times during the course of treatment (2–4 weeks).

To clarify the effectiveness of the use of nifedipine in the treatment of relapse of gastric ulcer and duodenal ulcer and gastric ulcer and duodenal ulcer, a third group was formed, including 56 patients (42 men and 14 women) with relapse of gastric ulcer and duodenal ulcer (12 patients with ulcers of the stomach, 44 — duodenum), the average age of 33.9±11.7 years, who received similar therapy to the two main groups only without nifedipine.

A study of blood calcium found that gastroduodenal ulcers are accompanied by a significant ($p<0.05$) increase compared to healthy individuals (2.04±0.05 mmol/l) in all groups.

In the study of regional microcirculation in biopsies WITH periulcerous zone all patients with recurrent of gastric ulcer and duodenal ulcer and SGDU identified violations, characterized by congestion and enlargement of the capillaries and venules, arterioles spasm, microthrombuses, edema and hemorrhage in the perivascular tissue. However, SRS and a more significant increase in blood calcium levels were accompanied by more pronounced vascular and intravascular disorders, and relapse of gastric ulcer and duodenal ulcer — perivascular changes in the final blood flow.

Comparing the presented data with the results of our studies presented in previous works, we can assume that the SRS as well as the recurrence of gastric ulcer and duodenal ulcer occurs against the background of dysfunction of the calcium regulating system with an increase in blood calcium levels, which contributes to the formation of such mechanisms of ulcerogenesis as violation of regional microcirculation, activation of the acid-peptic factor and the development of hypermotor dyskinesia of the stomach.

Conclusion. Symptomatic gastroduodenal ulcers, as well as the recurrence of peptic ulcer disease, are accompanied by an increase in blood calcium levels, reflecting the dysfunction of the calcium regulating system and contributing to the formation of the main mechanisms of ulcerogenesis. The inclusion in the complex therapy of symptomatic gastroduodenal ulcers associated with NSAIDs and recurrence of peptic ulcer of slow calcium channel blockers is pathogenetically justified and clinically effective.

Язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки могут быть проявлением не только язвенной болезни (ЯБ), но и носить симптоматический характер [1]. Это особенно актуально в настоящее время, когда распространенность коморбидной патологии достаточно высока.

Одной из причин образования симптоматических гастродуоденальных язв (СГДЯ) является применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [2,3,4,5,6]. Установлено, что эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются у 20–50% больных, длительно принимавших данные лекарственные средства. При этом риск развития поражений сохраняется в течение нескольких месяцев после отмены препарата, особенно у пожилых пациентов [7].

Основа механизма действия НПВС связывается с угнетением синтеза простагландинов, к эффектам которых относятся продукция слизи, образование бикарбонатов, контроль синтеза хлористоводородной кислоты, сохранение достаточного кровотока и обеспечение репарации слизистой оболочки (СО) [8,9,10]. Оказывая противовоспалительное действие, НПВС отчетливо снижают защитный потенциал СО пищеварительного тракта, способствуя развитию эрозивно-язвенных поражений.

Предыдущими нашими исследованиями было показано, что рецидив ЯБ, ее сочетание с артериальной гипертензией протекает на фоне дисфункции кальцийрегулирующей системы, характеризующейся повышением паратирина и кальция, некоторым увеличением кальцитонина и снижением фосфора крови [11,12,13]. Согласно исследованиям А. М. Уголева [14], В. Т. Ивашкина с соавт. [15] в кальцийрегулирующей системе кальций выступает в роли вторичного мессенджера, т.е. реализация действия кальцийрегулирующих гормонов на организм осуществляется во многом посредством влияния кальция на различные физиологические процессы, а уровень его в крови может служить показателем функционального состояния системы в целом.

Известно, что повышение уровня кальция крови у больных ЯБ способствует активации кислотно-пептического фактора, развитию моторных нарушений и микроциркуляторных расстройств в гастродуоденальной зоне 16,17,18,19]. Включение в комплекс терапии заболевания блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) предотвращает патогенное действие повышенного уровня кальция крови, способствует устранению морфофункциональных изменений в гастродуоденальной зоне, сокращает сроки рубцевания язв и увеличивает процент их заживления [20, 21].

Л. Н. Роговой с соавт. [22] установлено, что экспериментальные ацетатные язвы желудка у крыс сопровождаются существенным увеличением содержания кальция в биологических жидкостях. Экспериментальными исследованиями, проведенными на нашей кафедре, показано, что развитие эрозивно-язвенных поражений СО желудка

у кроликов, воспроизводимых травмой солнечного сплетения, сопровождалось значимым увеличением кальция крови, а применение паратирина в этих условиях приводило к более существенному его повышению и выраженности поражений желудка животных [23, 24].

Однако состояние и значение кальциевого баланса как показателя функциональной активности кальцийрегулирующей системы в механизмах патогенеза СГДЯ, ассоциированных с НПВС, и возможность использования в их лечении БМКК практически не выяснены.

Цель исследования – изучить уровень кальция крови как показателя функционального состояния кальцийрегулирующей системы при СГДЯ, ассоциированных с приемом НПВС, в зависимости от выраженности ульцерозного процесса, состояния регионарной микроциркуляции и функций желудка, определить патогенетическую оправданность применения БМКК при их лечении.

Материалы и методы

Обследовано 84 больных с язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, 70 из них с рецидивом ЯБ и 14 пациентов с СГДЯ, развившихся на фоне приема НПВС по поводу деформирующего остеоартрита и дорсопатий.

Для сопоставления характера изменений кальция крови, как показателя состояния кальцийрегулирующей системы, выяснения его влияния на активность ульцерозного процесса, нарушение регионарной микроциркуляции и функций желудка при этих двух патологиях были сформированы две (основных) группы по 14 человек в каждой. Первая группа состояла из пациентов с рецидивом ЯБ, вторая – больных с СГДЯ. Группы не отличались по возрасту, полу и локализации язв. Каждая включала 7 мужчин, средний возраст которых составил 49,4±3,6 лет, и 7 женщин в возрасте 51,2±2,2 лет. У 9 обследованных язвы располагались в желудке, у 5 – в двенадцатиперстной кишке.

Все пациенты этих двух групп кроме комплексной терапии, включающей диету, охранительный режим, цитопротекторы, антисекреторные средства, по показаниям препараты эрадикационной Hp-терапии I линии, получали БМКК нифедипин по 0,01 трехкратно в течение курса лечения (2–4 недели).

Для уточнения эффективности использования нифедипина при лечении рецидива ЯБ и СГДЯ была сформирована третья группа, включающая 56 больных (42 мужчины и 14 женщин) с рецидивом ЯБ (12 пациентов с язвами желудка, 44 – двенадцатиперстной кишки), средний возраст 33,9±11,7 года, получавших аналогичную двум основным группам терапию только без нифедипина.

О рубцевании язв в трех группах судили через 4 недели после начала терапии.

Для отработки собственных нормативов обследовано 30 здоровых лиц-добровольцев в возрасте 31,4±9,6 лет. Все пациенты заполняли согласие на участие в обследовании.

У больных проводили в динамике клиническое и эзофагогастродуоденоскопическое исследования, определяли кальций крови (по методу Л. А. Контарович и Л. Д. Белинской в модификации Л. И. Стрельникова), кислото- (фракционным способом зондирования по Н. И. Лепорскому в модификации Веретянова-Новикова-Мясоедова), пепсиногено- (по методу В. Н. Туголукова), гастромукопротеидообразующую (по методу Glass, Boyd) функции желудка и его биоэлектрическую активность (электрогастрография по Собакину М. А.). Регионарную микроциркуляцию изучали посредством световой микроскопии в биоптатах СО желудка и двенадцатиперстной кишки из периульцерозной зоны и области рубца.

Результаты и их обсуждение

Изучение основных клинических симптомов проявления заболеваний показало, что до начала лечения у больных с ЯБ болевой синдром выявлялся у 13 (92,9%) из 14 обследованных в 1-й и у 53 (94,6%) из 56 больных в 3-й группе, а при СГДЯ (2-я группа) только у 6 (42,9%) пациентов из них. При этом выраженность болевых ощущений преобладала при ЯБ. Диспепсические жалобы отмечали все (100%) пациенты 1-й и 3-ей групп и 9 (64,3%) обследованных 2-й группы. Следует отметить, что среди больных с СГДЯ отсутствие клинических проявлений патологии гастродуоденальной зоны выявлено у 5 пациентов (35,7%), а основанием для проведения ЭГДС послужил длительный прием НПВС.

Исследование кальция крови установило, что гастродуоденальные язвы сопровождаются значимым ($p<0,05$) его повышением по сравнению со здоровыми лицами (2,04±0,05 ммоль/л) во всех группах.

При сравнительном анализе кальция крови в двух основных группах выявлено (табл. 1), что у больных с СГДЯ (2-я группа) кальциемия в целом, у женщин и при локализации язв в желудке была достоверно ($p<0,05$) выше, чем у обследованных с ЯБ (1-я группа).

При изучение регионарной микроциркуляции в биоптатах СО периульцерозной зоны у всех обследованных с рецидивом ЯБ и СГДЯ выявлялись ее нарушения, характеризующиеся полнокровием и расширением капилляров и венул, спазмом артериол, микротромбами, отеком и геморрагиями в периваскулярной ткани. Однако СГДЯ и более существенному увеличению уровня кальция крови сопутствовали более выраженные сосудистые и внутрисосудистые нарушения, а рецидиву ЯБ – периваскулярные изменения конечного кровотока.

Значимое повышение уровня кальция крови у обследованных сравниваемых групп сопровождалось не только нарушениями регионарной микроциркуляции в гастродуоденальной зоне, но и изменениями показателей функционального

Кальций крови, ммоль/л	1-я группа (ЯБ), n=14	2-я группа (СГДЯ), n=14	p
В целом в группе	2,22±0,01	2,27±0,02	<0,05
Мужчины	2,19±0,02	2,21±0,02	>0,1
Женщины	2,25±0,01	2,33±0,01	<0,05
Язва желудка	2,21±0,01	2,27±0,02	<0,05
Язва двенадцатиперстной кишки	2,24±0,02	2,26±0,02	>0,1

Таблица 1
Кальций крови в группах в зависимости от пола больных и локализации язвы (M±m)

Примечание:
p – достоверность различий между 1-й и 2-й группами,
n – количество обследованных

показатели		здоровые	1-я группа (ЯБ)	2-я группа (СГДЯ)
Кальций крови, ммоль/л		2,04±0,05	2,22±0,01*	2,27±0,02*
Общая кислотная продукция:	базальная секреция, ммоль/ч	2,11±0,39	2,87±0,23	3,45±0,19*
	стимулированная секреция, ммоль/ч	4,25±0,51	4,92±0,14	5,63±0,22*, **
Свободная соляная кислота	базальная секреция, ммоль/ч	0,67±0,21	1,13±0,15	1,28±0,22
	стимулированная секреция, ммоль/ч	1,60±0,33	2,31±0,21	2,77±0,17*
Пепсин желудочного сока, г/л		30,20±0,60	38,28±2,7*	41,59±2,21*
Гастромукопротеиды, г/л		0,18±0,01	0,12±0,01*	0,09±0,01*, **
Амплитуда биопотенциалов ЭГГ, мв		0,18±0,02	0,27±0,01*	0,30±0,01*, **
Частота биопотенциалов ЭГГ в минуту		2,99±0,09	2,73±0,09*	2,72±0,10*
n		12	14	14

Таблица 2.
Показатели секреторной и моторной функций желудка в группах (M±m)

Примечание:
* – достоверность различий со здоровыми
** – достоверность различий между больными 1-й и 2-й групп
n – количество обследованных

показатели	1-я группа (ЯБ), комплексная терапия и нифедипин	2-я группа (СГДЯ), комплексная терапия и нифедипин	3-я группа (ЯБ), комплексная терапия без нифедипина
сроки ликвидации болевого синдрома, дни	6,780,22	4,580,12*, **	9,381,36
сроки ликвидации симптомов диспепсии, дни	5,670,22*	5,930,23*	8,410,98
сроки рубцевания язв, дни	19,041,17*	18,271,24*	22,530,74
частота рубцевания язв,%	85,7	92,9	85,7
n	14	14	56

Таблица 3.
Показатели эффективности лечения больных в группах (Mm)

Примечание:
* – достоверность различий с 3-ей группой,
** – достоверность различий между 1-й и 2-й группами
n – количество обследованных

состояния желудка, особенно выраженными при СГДЯ. Это, прежде всего, касалось более достоверно выраженного повышения общей кислотной продукции и свободной соляной кислоты в стимулированную фазу секреции, существенно сниженного уровня гастромукопротеидов и увеличения моторики желудка по данным величин амплитуды биопотенциалов элекрогастрограмм (табл. 2).

Сопоставляя представленные данные с результатами наших исследований, изложенных в предыдущих работах [11,12,20], можно считать, что СГДЯ как и рецидив ЯБ протекает на фоне дисфункции кальцийрегулирующей системы с повышением уровня кальция крови, способствующего формированию таких механизмов ульцерогенеза как нарушение регионарной микроциркуляции, активация кислотно-пептического фактора и развитие гипермоторного дискинеза желудка. Это послужило основанием для выяснения вопроса о рациональности и клинической эффективности включения в комплекс терапии СГДЯ, ассоциированных с НПВС, как и рецидива ЯБ БМКК, для устранения влияния повышенного уровня кальция крови на формирование механизмов патогенеза гастродуоденальных язв.

Установлено, что включение БМКК нифедипина в комплексную терапию пациентам 1-й и 2- групп по сравнению с 3-ей, не получавшим данный препарат, приводило к более быстрой ликвидации болевого синдрома и диспепсических расстройств, сокращало сроки рубцевания язв и повысило частоту их заживления, особенно в группе больных с СГДЯ (табл. 3).

Важно отметить, что включение в комплекс терапии БМКК нифедипина не только ускорило ликвидацию клинических и морфологических проявлений болезни, но и способствовало нормализации кальция крови и функций желудка как при рецидиве ЯБ, так и СГДЯ. В то время как у больных ЯБ с комплексной терапией без нифедипина уровень кальция крови и показатели кислото- и пепсиногенообразования после проведенного лечения оставались значимо (p<0,05) повышенными (табл. 4).

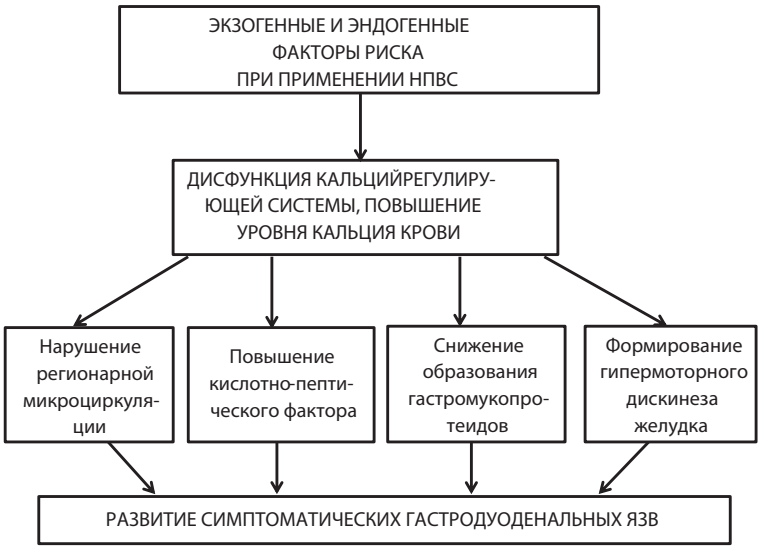
Суммируя полученные данные можно заключить, что повышение уровня кальция крови при СГДЯ как и при рецидиве ЯБ является одним из проявлений дисфункции кальцийрегулирующей системы, способствующих активации одних из основных механизмов ульцерогенеза (рис. 1).

Таблица 4.
Кальций крови, показатели секреторной и моторной функций желудка у больных в группах после лечения (M±m)

Примечание:
* – достоверность различий со здоровыми
n – количество обследованных

показатели	здоровые	1-я группа (ЯБ)	2-я группа (СГДЯ)	3-я группа (ЯБ) Комплексная терапия без нифедипина
		Комплексная терапия и нифедипин		
Кальций крови, ммоль/л	2,04±0,05	2,06±0,02	2,07±0,02	2,15±0,03*
Общая кислотная продукция:				
– базальная секреция, ммоль/ч	2,11±0,39	1,78±0,34	2,03±0,27	3,81±0,23*
– стимулированная секреция, ммоль/ч	4,25±0,51	3,68±0,28	3,84±0,21	5,45±0,25*
Свободная соляная кислота:				
– базальная секреция, ммоль/ч	0,67±0,21	0,72±0,20	0,61±0,17	1,86±0,12*
– стимулированная секреция, ммоль/ч	1,60±0,33	1,43±0,19	1,34±0,16	2,77±0,14*
Пепсин желудочного сока, г/л	30,20±0,60	27,59±1,98	28,0±2,04	45,04±2,28*
Гастромукопротеиды, г/л	0,18±0,01	0,16±0,01	0,15±0,01*	0,16±0,01
Амплитуда биопотенциалов ЭГГ, мв	0,18±0,02	0,17±0,01	0,17±0,01	0,20±0,02
Частота биопотенциалов ЭГГ в минуту	2,99±0,09	2,85±0,07	2,82±0,06	2,90±0,07
n	12	14	14	56

Рисунок 1.
Кальциемия в патогенезе СГДЯ, ассоциированных с НПВС



Включение в комплекс терапии нифедипина, блокирующего патогенное действие повышенного уровня кальция крови на клеточном уровне, способствует нормализации регионарной микроциркуляции, функций желудка и процессов репарации в гастродуоденальной зоне, устраняя тем самым эндогенные факторы риска, влияющие на дисфункцию кальцийрегулирующей системы и возникновение нарушений кальциевого баланса.

Выводы

1. СГДЯ, ассоциированные с НПВС, как и рецидив ЯБ протекают на фоне существенного повышения кальция крови, способствующего формированию микроциркуляторных расстройств, активации кислотно-пептического фактора, развитию гипермоторного дискинеза желудка, усиливающих тем самым патогенетические механизмы ульцерозного процесса при использовании НПВС.
2. Определение кальция крови может служить критерием диагностики функционального состояния кальцийрегулирующей системы и активности ульцерозного процесса.
3. Включение БМКК нифедипина в комплекс терапии СГДЯ, ассоциированных с приемом НПВС как и рецидива ЯБ, предотвращая патогенное влияние повышенного уровня кальция крови на клеточном уровне, способствует устранению основных механизмов ульцерогенеза, восстановлению функционального состояния кальцийрегулирующей системы, сокращению сроков ликвидации симптомов заболевания и рубцевания язв, повышению частоты их заживления.

Литература | Reference

1. *Kalinin, A. V.* Simptomaticheskie gastroduodenal'nye jazvy i ga-stroduodenal'nye jazvy pri jazvennoj bolezni / A. V. Kalinin // Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol. koloproktol.– 2004.– T. 14, № 3.– S. 22–32.
2. *Cimmerman, JA.S.* Gastroduodenal'nye jerozivno-jazvennye povre-zhdenija, inducirovannye priemom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov / JA.S. Cimmerman, I.JA. Cimmerman // Klin. med.– 2008.– № 2.– S. 8–12.
3. *SHeptulin, A. A.* Sovremennye vozmozhnosti lechenija i profilaktiki NPVP-inducirovannoj gastropatii / A.A. SHeptulin // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.– 2006.– № 1.– S. 15–18.
4. *Roth, S. H.* Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy: new avenues for safety / S. H. Roth // Clin.Interv. Aging.– 2011.– Vol.6.– P. 125–131.
5. *Karataev, A. V.* NPVP-associirovannaja patologija ZHKT: real'noe sostojanie del v Rossii / A. V. Karataev, E. L. Nasonov // Rus. med. zhurn.– 2006.– № 15.– S. 1073–1078.
6. *Sergeeva, V. V.* Vozmozhnye nezhelatel'nye lekarstvennye reakcii pri lechenii nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. Osobennosti techenija i lechenija zabolevanij u zhitelej blokadnogo Leningrada, lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Vypusk VII. Osobennosti boleznej oporno-dvigatel'nogo apparata i rasstrojstva obmena veshhestv u blokadnikov, ih potomkov i pozhilyh ljudej Sankt-Peterburga / V. V. Sergeeva, T. A. Bobyleva, L.R. JUdinceva. SPb.: Izd-vo RGPU im. A. I. Gercena.– 2011.– 511 s.
7. Citoprotektory v terapii zabolevanij zheludka. Optimal'nyj podhod k vyboru preparata / A.V. JAkovenko, P.JA. Grigor'ev, JE.P. JAkovenko i dr. // J. Eksper. i klin, gastrojenterol.– 2006.– № 2.– S. 1–4.
8. *Silen, W.* The prevention and management of stress ulcers / W. Silen // Hosp. Pract.– 1980.– V. 15.– P. 93–100.
9. *Ugolev, A.M. O. S.* Gormony pishhevaritel'noj sistemy: Fiziologija, patologija, teorija funkcional'nyh blokov / A. M. Ugolev, O. S. Radbil'.– M.: Nauka.– 1995.– 238 s.
10. *SHHekina, E. G.* Mehanizmy dejstvija i perspektivy primenenija sovremennyh NPVS / E.G. SHHekina // Provizor.– 2007.– № 11.– S.38–41
11. *CHernin, V. V.* Kal'cijregulirujushhaja sistema i recidiv jazvennoj bolezni / V.V. CHernin, L. A. Fomina // Ter. arhiv.– 2016.– № 88 (2).– S. 10–15.
12. *Fomina, L. A.* Kal'cievo-fosfornyj balans pri recidive jazvennoj bolezni / L. A. Fomina // J. Eksper. i klin. gastrojenterol.– 2011.– № 12.– S. 22–26.
13. *Fomina, L. A.* Patogeneticheskie osnovy i jeffektivnost' primenenija blokatorov medlennyh kal'cievyh kanalov v terapii recidiva jazvennoj bolezni, associirovannoj s arterial'noj gipertoniej / L. A. Fomina // Ter. arhiv.– 2017.– № 2.– S. 10–14.
14. *Ugolev, A. M.* Estestvennye tehnologii biologicheskih sistem / A. M. Ugolev. L.: Nauka.– 1987.– 317 s.
15. *Ivashkin, V. T.* Teorija funkcional'nyh blokov i problemy klinicheskoj mediciny / V. T. Ivashkin, G. A. Minasjan, A. M. Ugolev.– L.: Nauka.– 1990.– 303 s.
16. Ca2+ signaling in porcine duodenal glands by muscarinic receptor activation / H. Teraoka, Y. Maruyama, K. Takehana et all. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.– 2001.– Vol. 280.– P. G729-G737/
17. The stomach divalent ion-sensing receptor scar is a modulator of gastric acid secretion / J. P. Geibel, C. A. Wagner, R. Caroppo et all. // J. Biol. Chem.– 2001.– Vol. 276.– P. 39549–39552/
18. *Muller, M. J.* Control of pepsinogen synthesis and secretion / M. J. Muller, J. Defize, R. H. Hunt // Gastroent. Clin. North. Amer.– 1990.– Vol. 19.– P. 27–40/
19. *Fomina, L. A.* Znachenie kal'cijregulirujushhej sistemy v razvitii narushenij mikrocirkuljacii i gemostaza pri recidive jazvennoj bolezni / L. A. Fomina // Ter. arhiv.– 2014.– T. 86.– № 2.– S. 13–16.
20. *Fomina, L. A.* Rol' kal'cijregulirujushhej sistemy v patogeneze i sanogeneze jazvennoj bolezni i korrekcija ee sdvigov pri lechenii recidiva zabolevanija / L. A. Fomina // J. Eksper. i klin. gastrojenterol.– 2016.– № 10 (134).– S. 19–24.
21. *CHernin, V. V.* Patogeneticheskie osnovy primenenija antagonistov kal'cija v lechenii recidiva jazvennoj bolezni / V.V. CHernin, L. A. Fomina // J. Eksper. i klin. gastrojenterol.– 2003.– № 4.– S. 41–48.
22. Koncentracija magnija i kal'cija v biologicheskih sredah i reparacija tkanej zheludochno-kishechnogo trakta u stressustojchivyh i stressneustojchivyh krys s jeksperimental'nymi jazvami zheludka do i posle primenenija magnijsoderzhashhej lekarstvennoj kompozicii / L. N. Rogova, N. V. Grigor'eva, V. V. Ermilov, V. N. Povetkina // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.– 2013.– № 3.– S28–31.
23. *Fomina, L. A.* Znachenie funkcional'nogo sostojanija parashhi-tovidnyh zhelez v ul'cerogeneze / L. A. Fomina, G. V. Homullo // J. Eksper. i klin. gastrojenterol.– 2009.– № 4.– S. 17–20.
24. *CHernin, V. V.* Znachenie kal'cijregulirujushhej sistemy v patogeneze jeksperimental'noj jazvy u krolikov / V.V. CHernin, L. A. Fomina, G. V. Homullo //. JEksper. i klin. gastrojenterol.– 2010.– № 11.– S. 63–66.

РЕАГИН СПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ГРУПП КРОВИ КАК СИСТЕМА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ТИПИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Телесманич Н. Р., Коновальчик М. А., Микашинович З. И., Криволапова Э. Г.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия)

REAGIN SPECIFIC REACTION OF REPRESENTATIVES OF DIFFERENT BLOOD GROUPS AS A SYSTEM OF INDIVIDUAL TYPICAL DISEASE OF PANCREAS DISEASES WITH HYPOTHERMAL EXCHANGER DISTURBANCES

Telesmanich N. R., Konoval'chik M.A., Mikashinovich Z. I., Krivolapova E. G.
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)

Для цитирования: Телесманич Н. Р., Коновальчик М. А., Микашинович З. И., Криволапова Э. Г. Реагин специфическая реакция представителей разных групп крови как система индивидуального типирования заболеваний поджелудочной железы с нарушениями углеводного обмена. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Telesmanich N. R., Konoval'chik M.A., Mikashinovich Z. I., Krivolapova E. G. Reagin specific reaction of representatives of different blood groups as a system of individual typical disease of pancreas diseases with hypothermal exchanger disturbances. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Коновальчик Мария Алексеевна
Konoval'chik Mariya A.
mariya_konovalchik@mail.ru

Телесманич Н. Р.— ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра общей и клинической биохимии № 1, профессор, д.б.н.

Коновальчик Мария Алексеевна — ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра общей и клинической биохимии № 1, аспирант

Микашинович З. И.— ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, заведующая кафедры общей и клинической биохимии № 1, профессор, д.б.н.

Криволапова Э. Г.— ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра неврологии, ординатор

Telesmanich N. R.— Rostov State Medical University, Department of General and Clinical Biochemistry № 1, Professor, Doctor of Biological Sciences

Konoval'chik M. A.— Rostov State Medical University, Department of General and Clinical Biochemistry № 1, graduate student

Mikashinovich Z. I.— Rostov State Medical University, Head of the Department of General and Clinical Biochemistry № 1, Professor, Doctor of Biological Sciences

Krivolapova E. G.— Rostov State Medical University, Department of neurology, resident

Резюме

Цель исследования: анализ уровня общего и специфического IgE к инсулину в зависимости от группоспецифичности антигенов крови у людей с различными показателями уровня глюкозы в крови.

Материалы и методы. Исследования проводили с ноября 2015 г. по декабрь 2016 г. (***n*** = 110, возраст от 19 лет до 90 лет).Определены: общий IgE; специфический IgE; уровень глюкозы и процент гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови; инсулин у разных групп крови 0(I), A(II), B(III) (n=110).

Результаты. При выраженном нарушении углеводного обмена представители 0(I) и A(II) групп крови имели показатели общего IgE43,61±15,12 кМЕ/л и 86,2±42,61 кМЕ/л соответственно, что в среднем в 4 раза ниже, чем представители B(III) группы крови, у которых общий IgE при диабете 2 типа увеличивался в 2 раза верхней границы нормы и составлял 209,65±52,5 кМЕ/л.

Также в работе показано, что у лиц с разными группами крови и уровнем глюкозы имеются индивидуальные реакции индукции IgE к инсулину. У B(III) группы крови при глюкозе ниже 4 ммоль/л, наблюдалась самая низкая индукция инсулина — 0,85±0,05 мкЕ/мл, а продукция IgE к инсулину повышалась в 80 раз, составляя 113,0±56,0 кЕ/л.

Заключение. Можно предположить, что всплеск общего IgE у людей с пограничным уровнем глюкозы (6,2–7,8 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (5,9–6,9%) в 0 (I) и A (II) группах крови может быть предиктором возникновения сахарного диабета, а также отражать состояние механизмов компенсации при нарушении толерантности к глюкозе, что демонстрируется у B (III) группы крови, которая и имеет высокие цифры уровня общего IgE при выраженной толерантности к глюкозе. Все три группы крови на повышение уровня глюкозы и инсулина в крови, а так же при выраженном диабете 2 типа, реагируют понижением продукции специфических IgE к инсулину.

Ключевые слова: общий иммуноглобулин Е, IgE, нарушение углеводного обмена, группы крови, сахарный диабет, специфический иммуноглобулин Е, инсулин

Summary

The purpose of the study: analysis of the level of total and specific IgE to insulin, depending on the group-specificity of blood antigens in people with different levels of blood glucose.

Materials and methods. The following are determined: total IgE; specific IgE; The level of glucose and the percentage of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the serum; insulin in different blood groups 0(I), A(II), B(III) (n = 110).

Results. At the expressed infringement of a carbohydrate exchange representatives 0 (I) and And (II) groups of a blood had indicators of the general IgE43,61±15,12 kIU/l and 86,2 ± 42,61 kIU/l accordingly, that on the average in 4 times lower than blood group B(III), whose total IgE in type 2 diabetes increased 2 times the upper limit of normal and was 209,65 ± 52,5 kIU/l.

It is also shown that individuals with different blood groups and glucose levels have individual reactions of induction of IgE to insulin. In B(III) blood group with glucose below 4 mmol/l, the lowest induction of insulin was observed — 0,85±0,05 μE/ml, and the production of IgE to insulin increased 80 times, amounting to 113,0±56,0 kU/l.

The conclusion. It can be assumed that the outbreak of total IgE in people with a border glucose level (6,2–7,8 mmol/l), glycosylated hemoglobin (5,9–6,9%) in O(I) and A(II) blood groups may be a predictor of the onset of diabetes mellitus, and also reflect the state of compensation mechanisms for impaired glucose tolerance, as demonstrated in the B(III) blood group, which has high levels of total IgE with marked glucose tolerance. All three groups of blood to increase the level of glucose and insulin in the blood, as well as with expressed type 2 diabetes, react with a decrease in the production of specific IgE to insulin.

Key words: total immunoglobulin E, IgE, violation of carbohydrate metabolism, blood groups, diabetes mellitus, specific immunoglobulin E, insulin

Введение

Существует мнение, что у лиц с разными группами крови (АВ0) могут быть различия в индивидуальном уровне адаптивной реакции организма. Для обладателей группы крови А(II) характерно наибольшее содержание инсулина и кортизола в сыворотке крови, а метаболический профиль лиц с АВ (IV) может характеризоваться наибольшим содержанием глюкозы [1]. Уже известно, что у лиц 0(I) группы крови, в 3 раза чаще встречается язвенная болезнь желудка. Антигены А(II) и В(III) групп крови необходимы мембранам клеток слизистой оболочки желудка в обеспечении их устойчивости к действию соляной кислоты, их присутствие мешает заселению желудка *Helicobacter pylori* [2]. По всей видимости, этими же факторами обусловлена подверженность другим инфекционным заболеваниям [3,4]. Показано, что люди с группой крови 0(I) намного устойчивее к стрессу, чем с А(II), если последние попадают в травмирующую ситуацию, то выход из нее и восстановление организма обычно занимает больше времени, чем у обладателей других групп крови [5,6].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли иммунного воспаления в развитии сахарного диабета 2 типа (СД2). Показано, что у пациентов с СД2 типа обнаруживается воспаление низкой степени выраженности за годы до первых клинических проявлений. В последнее время практически сформировалось воззрение, что усиление IgE-поликлонального ответа и противовоспалительных цитокинов считают маркером экспансии Th2 и развитием иммунной системы по аллергическому типу, что понижает риск развития сахарного диабета 1 типа (СД1) и наоборот, пациенты, болеющие СД1, мало подвержены аллергии [7].

Цель работы: анализ уровня общего и специфического IgE к инсулину в зависимости от группоспецифичности антигенов крови у людей с различными показателями уровня глюкозы в крови.

Материалы и методы

Исследования проводили с ноября 2015 г. по декабрь 2016 г. (*n* = 110, возраст от 19 лет до 90 лет).

У всех обследованных определяли группу крови (АВ0), уровень глюкозы (4,2–6,1 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови (4,0–6,2%), общего (сывороточного) IgE (25–100 кМЕ/л), специфического IgE к инсулину (0–50 кЕ/л), уровень инсулина (2–25 мкЕ/мл).

Весь контингент был разделен на 4 подгруппы. Подгруппа 0 – контрольная группа; подгруппа 1 – с показателями глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) по нижней границе нормы и ниже нормы (глюкоза 2,2–4,1 ммоль/л; HbA1c 3,7–5%); подгруппа 2 – показатели глюкозы и гликозилированного Hb по верхней границе нормы и тенденции к превышению нормы (глюкоза

6,2–7,8 ммоль/л; HbA1c 5,9–6,9%); подгруппа 3 – выраженное нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза 8,0–20,3 ммоль/л; HbA1c 6,7–13,6%).

0 (I) группа крови была определена у 41 человека. Глюкоза и HbA1c выше нормы наблюдалось у 30 человек: подгруппа 2 (глюкоза 6,2–7,6 ммоль/л), n=11 и подгруппа 3 (глюкоза 8,0–20,3 ммоль/л), *n*=19. Всего с нарушением углеводного обмена – подгруппа 2 + подгруппа 3–73%, *n*=30. Из них с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» (СД2) – 19 (46%) человек в возрасте от 48 до 79 лет – 5 человек подгруппы 2 и 14 человек подгруппы 3. «Сахарный диабет 1-го типа» (СД1) – 5 (12%) человек – попали в подгруппу 3 в возрасте 19–34 лет. Подгруппа 1 – с пониженным уровнем глюкозы (3,0–4,1 ммоль/л), *n*=4 (10%).

А (II) группа крови определена у 31 человека. Глюкоза выше нормы обнаружена у 18 человек: подгруппа 2 (глюкоза 6,2–7,8 ммоль/л), *n*=10 и подгруппа 3 (глюкоза 8,2–16,0 ммоль/л), *n*=8. Всего с нарушением углеводного обмена – подгруппа 2 + подгруппа 3–58%, *n*=18. Из них СД2–12 (39%) человек в возрасте 45–78 лет – 4 человека подгруппы 2 и 8 – подгруппы 3. СД1–2 (6%) человека попали в подгруппу 2 в возрасте 26–27 лет. Подгруппа 1 – с пониженным уровнем глюкозы (2,9–4,0 ммоль/л), *n*=5 (16%).

В (III) группа крови определена у 38 человек, из них у 22 глюкоза выше нормы: подгруппа 2 (глюкоза 6,2–6,9 ммоль/л), *n*=9 и подгруппа 3 (глюкоза 7,4–17,5 ммоль/л), *n*=13. Всего с нарушением углеводного обмена (подгруппа 2 + подгруппа 3) – 58%, *n* = 22. Из них СД2–13 (34%) человек в возрасте 24–74 лет только подгруппы 3; СД1–0%. Подгруппа 1 (2,2–3,2 ммоль/л – глюкоза ниже нормы), *n*=2 (5%).

Для определения групп крови человека системы АВ0 использовали моноклональные антитела класса IgM мышиных гибридом анти-А, анти-В, анти-АВ в реакции прямой гемагглютинации на плоскости «Эритротест-цоликлоны» (ООО «Гематолог», Москва).

Общий IgE в сыворотке крови определяли методом «сэндвич-вариант» одностадийного твердофазного ИФА «ДС-ИФА-IgE общий» (НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород). Показатели нормы от 25 до 100 кМЕ/л.

Концентрацию инсулина определяли твердофазным сэндвич методом, двухстадийным ИФА в сыворотке крови. Показатели нормы – 2–25 мкЕ/мл.

Уровни специфического IgE определяли твердофазным неконкурентным непрямым методом в сыворотке крови (Ig E-Ат-ИФА) серии «Иммунотекс» (Ставрополь). Показатели нормы – 0–50 КЕ/л.

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом, использовали набор реагентов (производитель ООО «Ольвекс Диагностикум», Санкт-Петербург). Диагностическая интерпретация для взрослых – показатели нормы от 4,2 до 6,1 ммоль/л.

Процентное содержание гликогемоглобина (HbA1c) в крови определяли с помощью набора «Гликогемотест» (Москва), который применяют для диагностики латентной (скрытой) формы сахарного диабета. Нормальные величины HbA1c у здоровых людей составляет 4–6,2% (NGSP).

Верификация, диагноз заболевания и степень компенсации углеводного обмена осуществлялась квалифицированными специалистами г. Ростова-на-Дону согласно рекомендациям ВОЗ (1999) и «Национальным стандартам оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом».

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программного пакета Statistica версии 6,0 (StatSoft Inc., Tulsa, США) с определением средней величины (M), средней ошибки средней величины (m). Статистическая значимость различий между сравниваемыми показателями определяли с помощью парного t-критерия Стъюдента. При сравнении динамики показателей в каждой группе до и после окончания периода наблюдения использовали расчет t-критерия для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Соотношение показателей гликозилированного гемоглобина и общего IgE совпадало с соотношением показателей глюкозы и общего IgE у всех групп крови.

Средние значения общего IgE у 0 (I) и А (II) группы крови были соотносимы и существенно отличались от общего IgE у В(III) группы. Так, максимальный всплеск общего IgE у 0 (I) и А (II) групп крови наблюдался в подгруппе 2 (глюкоза 6,2–7,6 ммоль/л, среднее значение 6,88 ± 0,15). Общий IgE составлял 261,88±86,8 кМЕ/л для 0 (I) группы крови, а для А (II) – 209,19±103,57 кМЕ/л. Несмотря на то что 0 (I) и А (II) группы крови «вели себя» очень похоже, реактогенность 0 (I) группы крови в индукции общего IgE была сильнее по среднему показателю, чем А (II). Соответственно 261,88±86,8 для 0 (I) и 209,19±103,57 кМЕ/л для А (II). У В (III) группы крови при глюкозе в диапазоне 6,2–6,9 ммоль/л подгруппа 2 (среднее значение 6,5±0,09 ммоль/л) общий IgE был равен 131,4±46,6 кМЕ/л.

У подгруппы 3 с нарушением толерантности к глюкозе у 0 (I) группы крови (среднее значение 11,49±1,28 ммоль/л) и А (II) (11,21±0,96 ммоль/л), показатели общего IgE резко падали: у 0 (I) до 43,61±15,12 кМЕ/л, а у А (II) до 86,2±42,61 кМЕ/л, в отличие от В (III) группы крови, где IgE общий в подгруппе 3 составлял 209,65±52,5 кМЕ/л, что в 2,4 и 4,8 раз выше, чем у 0 (I) и А (II) групп крови соответственно.

Закономерность, выявленная в В (III) группе крови (подгруппе 2) существенно отличалась от первых двух. При диапазоне уровня глюкозы 6,2–6,9 ммоль/л, при среднем значении 6,5±0,09 ммоль/л, среднем гликозилированном гемоглобине 6,2±0,07% общий IgE был значительно ниже – 131,4±46,6 кМЕ/л, чем у первых двух групп крови: по сравнению с 0 (I) – в 2 раза, с А(II) – в 1,5. Однако при выраженном повышении уровня глюкозы до 10,11±0,92 ммоль/л, (подгруппа 3) общий IgE превышал верхнюю границу нормы в 2 раза (209,65±52,2 кМЕ/л). Тенденция к повышению общего IgE начиналась у В (III) группы крови уже с низких значений глюкозы

Показатель	Контрольная группа (*n*=7) глюкоза (4,3–6,0 ммоль/л) HbA1c (4,9–5,7%)	Подгруппа 1 (*n*=4) глюкоза (3–4,1 ммоль/л) HbA1c (4,2–5%)	Подгруппа 2 (*n*=11) глюкоза (6,2–7,6 ммоль/л); HbA1c (5,9–6,8%)	Подгруппа 3 (*n*=19) глюкоза (8,0–20,3 ммоль/л); HbA1c (6,8–13,6%)
Глюкоза (4,2–6,1 ммоль/л)	5,07±0,20	3,8±0,27 p<0,05	6,9±0,15 p<0,05	11,0±1,1 p>0,05
HbA1c (4,0–6,2%)	5,29±0,09	4,7±0,18 p<0,05	6,4±0,08 p<0,05	8,5±0,6 p>0,05
Общий IgE (25–100 кМЕ/л)	102,4 ± 45,98	38,78 ± 15,92 *p* > 0,05	261,88 ± 86,8 p < 0,05	43,61 ± 15,12 p > 0,05
Специфический IgE к инсулину (0–50 кЕ/л)	49,94±16,09	124,83±67,9 p>0,05	42,2±8,7 P<0,05	33,3±8,6 P<0,05
Инсулин (2–25 мкЕ/мл)	4,6±1,7	5,9±3,87 P<0,05	16,5±3,6 P<0,05	18,0±5,0 P>0,05
IgE инс/инс	10,9	21,2	2,6	1,85

Таблица 1
Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у людей 0 (I) группы крови с разным уровнем глюкозы в сыворотке крови (X±m)

Примечание.
p – достоверно относительно контрольной группы; подгруппа 1-нижняя граница нормы, ниже нормы; подгруппа 2-верхняя граница нормы и тенденция к превышению нормы; подгруппа 3-выраженное нарушение толерантности к глюкозе.

Показатель	Контрольная группа (*n* = 8) глюкоза (4,2–6,0 ммоль/л) HbA1c (4,8–5,7%)	Подгруппа 1 (*n* = 5) глюкоза (2,9–4 ммоль/л) HbA1c (4,2–4,8%)	Подгруппа 2 (*n* = 10) глюкоза (6,2–7,8 ммоль/л); HbA1c (5,9–6,9%)	Подгруппа 3 (*n* = 8) глюкоза (8,2–16,0 ммоль/л); HbA1c (7,0–11,3%)
Глюкоза (4,2–6,1 ммоль/л	4,8±0,2	3,42±0,18 p<0,05	6,9±0,2 p>0,05	11,0±0,9 p>0,05
HbA1c (4,0–6,2%)	5,2±0,1	4,42±0,11 p>0,05	6,4±0,13 p>0,05	8,5±0,5 p>0,05
Общий IgE (25–100 кМЕ/л)	106,82 ± 64,48	42,68 ± 12,4 *p* < 0,05	209,19 ± 103,57 *p* > 0,05	86,2 ± 42,61 *p* > 0,05
Специфический IgE к инсулину (0–50 кЕ/л)	93,3±43,6	31,5±6,9 p>0,05	75,5±35,4 p>0,05	22,0±3,6 p>0,05
Инсулин (2–25 мкЕ/мл)	7,3±3,3	10,86±7,5 p>0,05	20,0±9,0 P>0,05	18,7±12,2 P>0,05
IgE инс/инс	12,8	2,9	3,8	1,2

Таблица 2
Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина у людей A(II) группы крови с разным уровнем глюкозы в сыворотке крови (X ± m)

Показатель	Контрольная группа (*n* = 14) глюкоза (4,2–6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8–5,9%)	Подгруппа 1 (*n* = 2) глюкоза (2,2–3,2 ммоль/л) HbA1c (3,7–4,3%)	Подгруппа 2 (*n* = 9) глюкоза (6,2–6,9 ммоль/л); HbA1c (5,9–6,5%)	Подгруппа 3 (*n* = 13) глюкоза (7,4–17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7–12%)
Глюкоза (4,2–6,1 ммоль/л)	4,9±0,2	2,7±0,5 P<0,05	6,5±0,09 P<0,05	10,6±0,9 P<0,05
HbA1c (4,0–6,2%)	5,2±0,09	4,0±0,30 P<0,05	6,2±0,07 P<0,05	8,3±0,5 P<0,05
Общий IgE (25–100 кМЕ/л)	100,48 ± 22,97	103,2 ± 64.1 p > 0,05	131,4 ± 46,6 p < 0,05	209,65 ± 52,2 p < 0,05
Специфический IgE к инсулину (0–50 кЕ/л)	113,0±56,0	67,9±13,1	27,2±9,08 p>0,05	31,2±6,7 p>0,05
Инсулин (2–25 мкЕ/мл)	10,7±2,2	0,85±0,05	12,3±3,7 P>0,05	21,0±5,0 p>0,05
IgE инс/инс	10,6	80,0	2,2	1,5

Таблица 3
Значения общего IgE и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у людей B (III) группы крови с разным уровнем глюкозы в сыворотке крови (X ± m)

(2,7±0,5 ммоль/л) и составляла нижнюю границу нормы общего IgE103,2±64,1 кМЕ/л. Таким образом, у B (III) группы крови повышение уровня глюкозы соотносилось с повышением IgE (глюкоза 2,7±0,5 ммоль/л – общий IgE103,2±64,1 кМЕ/л; глюкоза 6,5±0,09 ммоль/л – общий IgE131,4±46,6 кМЕ/л; глюкоза 10,11±0,92 ммоль/л – общий IgE209,65±52,2 кМЕ/л соответственно).

Вместе с тем у 0 (I) и A (II) группы крови – при «низкой» глюкозе (подгруппа 1), общий IgE падал в 3 раза ниже верхней границы нормы (25–100 кМЕ/л), как и при СД2 (подгруппа 3). При глюкозе, равной 11,49±1,28 ммоль/л (подгруппа 3) у людей с 0 (I) группой крови, уровень IgE падал в 2 раза ниже верхней границы нормы (43,61±15,12 кМЕ/л), что ниже в 4 раза, чем у людей с B (III) группой

крови в подгруппе 3, а у группы крови А (II) в этой же подгруппе содержание IgE составляло 86,2±42,61 кМЕ/л, что ниже в 2 раза, чем у страдающих диабетом В (III) группы крови.

Следующей задачей нашей работы было проанализировать соотношение инсулина и IgE специфического к инсулину. В норме (контрольная группа), уровень инсулина для 0(I) группа крови характеризовался наименьшим уровнем продукции инсулина 4,6±1,7 мкЕ/мл (норма 2–25 мкЕ/мл). А(II) группа крови имела более высокие средние значения уровня инсулина в сыворотке крови – 7,3±3,3 мкЕ/мл. В(III) характеризовалась наибольшим уровнем инсулина и составила 10,7±2,2 мкЕ/мл.

Уровень специфического IgE к инсулину в норме (контрольная группа) распределился следующим образом: 0(I) группа крови – 49,94±16,09 кЕ/л – это самые низкие значения (норма 0–50 кЕ/л). А(II) – уровень IgE к инсулину был в два раза выше и составил 93,3±43,6 кЕ/л. В(III) – имела самые высокие цифры IgE к инсулину – 113,0±56,0 кЕ/л.

Если оценить отношение между уровнем продукции специфических IgE к инсулину и уровнем продукции инсулина (IgEинс/инс), то мы получим для контрольной группы следующие цифры: 0(I) группа крови – IgE к инсулину продуцируется в 10,9 раз больше, чем инсулина; для А(II) IgE к инсулину продуцируется в 12,8 раз больше, чем инсулина; для В(III) группы крови IgE к инсулину продуцируется в 10,6 раз больше, чем инсулина.

Таким образом, в контрольной группе, имеющей нормальный уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина, которая в наших исследованиях была представлена (n=29), IgE к инсулину продуцируется в 11–12 раз больше, чем самого инсулина, независимо от детерминированности групп крови, хотя по степени индукции инсулина и IgE к инсулину между группами крови существуют закономерные отличия.

Подгруппа 1, имеющая уровень глюкозы и HbA1c ниже нормы (глю: 3,0–4,1 ммоль/л, HbA1c: 4,2–5,0%) в 0(I) группе крови характеризовалась уровнем инсулина – 5,9±3,87 мкЕ/мл – незначительно выше нормы; А(II) – 10,86±7,5 мкЕ/мл – незначительно выше нормы; В(III) – самыми низкими значениями – 0,85±0,05 мкЕ/мл, что в 8 раз ниже, чем у первых двух групп и ниже данных контроля в 125 раз.

IgE к инсулину в подгруппе 1 для 0(I) группы крови составлял 124,8±67,9 кЕ/л – самое высокое значение, для А(II) – 31,5 кЕ/л, для В(III) – 67,9 кЕ/л. Самые высокие значения IgE к инсулину при пониженном уровне глюкозы – 3–4 ммоль/л демонстрировала 0(I) группа крови (табл. 1) – 124,83±67,9 кЕ/л. То есть, при пониженном уровне глюкозы у 0(I) группы крови, уровень специфических IgE к инсулину [0–50 кЕ/л] достигал значений этого параметра контрольной группы А(II) и В(III) группы крови, который у них в норме (при глюкозе до 6,0 ммоль/л) составлял 93,3±43,6 кЕ/л и 113,0±56,0 мК кЕ/л соответственно, в то время как уровень инсулина был почти на уровне контрольной группы 0(I) группы крови, при незначительном повышении с 4,6 до 5,9 соответственно. У А(II) и В(III) групп крови, при низкой глюкозе, понижался и уровень IgE к инсулину.

Можно предположить, что в связи с низкой продукцией инсулина и специфических IgE к инсулину, характерных для 0(I) группы крови в норме генетически, низкий уровень глюкозы нормализует продукцию IgE специфических к инсулину антител, и данное соотношение наиболее физиологично для этой группы крови. В то время как у В(III) группы крови при низком уровне глюкозы (2–3 ммоль/л) индукция инсулина, резко снижается, а уровень IgE специфических антител остается высоким. В результате этой ситуации IgE к инсулину продуцируется в 80 раз больше, чем самого инсулина (табл. 3). В(III) группа крови является индикатором, свидетельствующим о нарушении физиологически обоснованного соотношения анализируемых параметров и, по всей вероятности, дефицит глюкозы переносится В(III) группой крови значительно тяжелее, чем 0(I). Напомним, что в контрольной группе для В(III) группы крови отношение IgEинс/инс =10,6.

Пониженный уровень глюкозы (3–4 ммоль/л) незначительно индуцирует уровень инсулина у А(II) группы крови, в то время как IgE специфические антитела понижаются в 3 раза, чем в контрольной группе и по сравнению с другими группами крови этой подгруппы. Данная ситуация приводит к тому, что IgE к инсулину продуцируется только в 2,9 раз больше, чем инсулина, что значительно ниже данного соотношения, вычисленному нами для контрольной группы нормы (IgEинс/инс =12,8).

Подгруппа 2 включает контингент, имеющий уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина по верхней границе нормы и тенденцию к превышению нормы (глю 6,2–7,6 ммоль/л), можно назвать это пограничным состоянием. В этой ситуации (подгруппа 2), В(III) группа крови имеет наименьший уровень продукции инсулина – 12,3±3,7 мкЕ/мл и IgE к инсулину – 27,2±9,08 кЕ/л, отношение IgEинс/инс =2,2. Наибольший уровень инсулина (подгруппа 2) вырабатывает А(II) группа крови – 20,0±9,0 мКЕ/мл, так же как и IgE к инсулину у нее наибольший – 75,5±35,4 кЕ/л, отношение IgEинс/инс=3,8. 0(I) группа крови в подгруппе 2 занимает среднюю позицию, инсулин 16,5±3,5 мКЕ/мл, IgE к инсулину 42,2±8,7 кЕ/л отношение IgEинс/инс=2,6. Таким образом, в подгруппе 2 отношение IgEинс/инс адекватно отражает уровень продукции инсулина и IgE, но наименьшую индукцию инсулина и IgE к инсулину при повышении глюкозы имеет В(III) группа крови.

Необходимо отметить, что при «пограничной» ситуации, к которой относится подгруппа 2, выработка инсулина у 0(I) и А(II) групп крови повышается в 3 раза по сравнению с контролем, в то время как у В(III) группы уровень инсулина практически такой же как у контрольной группы нормы 12,3±3,7 мкЕ/мл (подгруппа 2) и 10,7±2,2 мкЕ/мл контрольная группа. Так же у В(III) группы крови (подгруппа 2) IgE к инсулину наименьший (27,2±9,08 кЕ/л) и в 5 раз ниже контрольной группы (контрольная группа – 113,0±56,0 кЕ/л), что

свидетельствует о том, что на повышенный уровень глюкозы иммунная система реагирует раньше и более выражено, чем эндокринная система, что выражается в понижении продукции IgE, а инсулин остается в пределах нормы. У A(II) группы крови в 3 раза повышается уровень инсулина по сравнению с контролем, а уровень IgE понижается только в 1,2 раза (незначительно). А именно, IgE к инсулину в контрольной группе составляет 93,3±43,6 кЕ/л, а в подгруппе 2–75,5±35,4 кЕ/л. Так же в 0(I) группе крови (табл. 1) при повышенных значениях глюкозы инсулин повышается в 4 раза. IgE к инсулину сохраняется практически на уровне контроля– 42,2±8,7 кЕ/л (подгруппа 2); 49,94±16,09 кЕ/л (контрольная группа).

Таким образом, по отношению к контролю, на повышение уровня глюкозы до 6,9 ммоль/л у 0(I) и A(II) групп крови, выработка инсулина повышается в 3–4 раза, а IgE к инсулину понижается только в 1,2 раза, но B(III) группа крови вырабатывает инсулин в пределах нормы, а IgE к инсулину понижается в 4 раза.

В подгруппе 3 у всех представителей разных групп крови наблюдается высокий уровень инсулина (в среднем до 19 мкЕ/мл), и продолжает падать уровень IgE к инсулину по сравнению с контрольной группой, и составляет в среднем 29 мкЕ/мл. Уровень IgE к инсулину снижается по сравнению с контрольной группой независимо от группы крови. По мере возрастания глюкозы выше 6,2 ммоль/л, отношение уровня IgE к инсулину и уровня инсулина (IgEинс/инс), падает. Для всех групп крови, в подгруппе 2 (глюкоза 6,2–7,6 ммоль/л), инсулин начинает вырабатываться в среднем в 2,8 раз меньше, а в подгруппе 3 (глюкоза 8,2–20,3 ммоль/л) – это отношение уже составляет 1,5. В то время как в контрольной группе это соотношение в среднем до 12.

Обсуждение

Сахарный диабет 2 типа характеризуется выраженным нарушением метаболизма инсулина и глюкозы. Известно [8], что на ранних этапах заболевания, инсулин вырабатывается β-клетками поджелудочной железы в избыточном количестве, тем самым компенсируя все более усугубляющуюся инсулинрезистентность. Однако, по нашим данным, при повышении глюкозы выше 6,2 ммоль/л (подгруппа 2) наблюдается повышенная выработка инсулина в 0(I) и A(II) группах крови, в то время как B(III) продуцирует инсулин в пределах нормы, а при пониженной глюкозе он приближается к нулю. При повышении глюкозы >7,8 ммоль/л, наблюдается повышение уровня инсулина в 3 раза у всех групп крови и понижение Ig E. Однако, IgE к инсулину ниже всех в подгруппе 2 у B(III) группы крови, контрольная группа – 113,0±56,0 кЕ/л, подгруппа 2 («пограничная») – 27,2 кЕ/л. В предыдущих работах нами показано, что люди с B(III) группой крови имеют наименьший процент возникновения сахарного диабета [9].

В подгруппе 3 у всех групп крови наблюдается повышение инсулина, понижение Ig E. При нарушении углеводного обмена, соотношении IgEинс/инс по отношению к контрольной группе (12 и выше) начинает падать до 3 и ниже. Выраженная гипергликемия у всех групп крови так же сопровождается ростом уровня инсулина, в среднем до 20 мкЕ/мл, что выше контрольной группы в 4 раза. IgE у инсулину сильно падает (в 3,5 раза у B(III) группы крови), в 4 раза у A(II), в 1,5 раза у 0(I). Показано, [10] что индексы соотношения между цитокинами являются эффективными показателями состояния больного. Так, при оптимизации аллергического статуса отношение Il-4/ IFNγ увеличивался от 4,2 до 8,0. А отношение Il-4/ Il-10 при аллергиях составлял 1,2, после улучшения состояния поднимался до 5. Известно, что Il-10 подавляет продукцию общего и специфического IgE [10].

Известно, что в регуляции синтеза IgE участвуют гормоны. Кортизол, инсулиноподобный фактор роста I действуют как сигналы для переключения B-лимфоцитов на синтез IgE [11,12].

В соответствии с Th1/Th2 – гипотезой, иммунная система развивается либо через Th1 клетки, либо через Th2 клетки. Это будет означать, что развитие IgE-опосредованной аллергии (Th2-путь), будет понижать риск развития СД 1 [13]. Известно, что Th1-эффекторы CD4+ играют существенную роль в противовирусном иммунитете [7].

Показано, что СД2 типа сопровождается развитием субклинического воспаления, ассоциированного с увеличением продукции ряда провоспалительных медиаторов. Однако, до настоящего времени не установлены точные механизмы и особенности развития цитокинового дисбаланса у пациентов с СД 2 типа [14].

Переключающими на синтез IgE цитокинами, влияющими на уровень общего IgE и на развитие Th2-клеток являются Il-4; Il-13 [11]. Il-4 – это активатор секреции IgE и антагонист IFNγ. Активация промотора гена Il-4 направляет Т-клеточный иммунитет по Th2 пути [5]. В наших исследованиях снижение IgE к инсулину при высокой глюкозе свидетельствует о снижении концентрации Il-4 и повышении уровня IFNγ, что направляет иммунитет по Th1 пути. Вместе с тем имеются сообщения, что СД 2 типа сопровождается повышением Il-4 [6,14].

Понижение уровня IgE, свидетельствует о понижении Il-4 и увеличение уровня IFNγ, так как последние являются антагонистами. Известно, что IFNγ участвует в развитии воспалений, так же как и TNFα, направляют иммунный ответ по Th1пути (сахарный диабет).

Показано, что для пациентов с СД2 характерно повышение содержания Il-4, Il-6, Il-10, мононуклеары I2–17A и TNFα [15]. Вместе с тем, Il-10 подавляет продукцию IgE, а Il-4 – показатель повышения IgE, что свидетельствует о «конфликтной» ситуации цитокинов Th1 и Th2 пути при СД2.

Литература | Reference

1. *Колотьева Н.А., Шахнович Е.А., Нефедова Н.С. и соавт.* Роль малых молекул в реализации белок-белковых взаимодействий // Актуальные проблемы биохимии и бионанотехнологии: сборник трудов II Международной интернет-конференции. Казань: издательство «Казанский университет».– 2011.– С. 152–153.

   Kolotyeva N.A., Shakhnovich E.A., Nefedova N.S. i soavt. Rol malykh molekul v realizatsii belok-belkovykh vzaimodeystviy // Aktualnyye problemy biokhimii i bionanotekhnologii: sbornik trudov II Mezhdunarodnoy internet-konferentsii. Kazan: izdatelstvo «Kazanskiy universitet».– 2011.– S.152–153.

2. *Васильев Ю.В., Беляева В.С.* Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori* // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология.– 2006.– № 1.– С. 28–36.

   Vasilyev Yu. V., Belyayeva B.C. Patogeneticheskiye aspekty *Helicobacter pylori* // Eksperim. i klinich. gastroenterologiya.– 2006.– № 1.– S.28–36.

3. *Телесманич Н.Р., Колякина А.В., Ломов Ю.М., Меньшикова Е.А, Миронова А.В.* Характеристика адгезивной активности холерных вибрионов на эритроцитах млекопитающих для выбора дополнительного ориентировочного теста их эпидемической значимости // Клиническая лабораторная диагностика.– 2008.– Т. 7.– С. 45–48.

   Telesmanich N.R., Kolyakina A.V., Lomov Yu.M., Menshikova E.A. Mironova A.V. Kharakteristika adgezivnoy aktivnosti kholernykh vibrionov na eritrotsitakh mlekopitayushchikh dlya vybora dopolnitelnogo oriyentirovochnogo testa ikh epidemicheskoy znachimosti // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.– 2008.– T. 7.– C. 45–48.

4. *Телесманич Н.Р.*, Ломов Ю.М. Лектины холерных вибрионов как основные факторы патогенности и персистенции (биотехнологические аспекты использования) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.– 2012.– № 2.– С. 93–99.

   Telesmanich N.R., Lomov Yu.M. Lektiny kholernykh vibrionov kak osnovnyye faktory patogennosti i persistentsii (biotekhnologicheskiye aspekty ispolzovaniya) // Zhurnal mikrobiologii. epidemiologii i immunobiologii.– 2012.– № 2.– S.93–99.

5. *Lai C.-Y., Lin S.-Y., Wu C.-K, Yen L.-T., Sytwu H.-K., Miaw S.-C.* Tyrosine phosphorylation of c-Maf enhance the expression of IL-4 gene // Immunol.– 2012.– Vol.– 189 (4).– P. 1545–1550.

6. *Оспельникова Т.П., Лизогуб Н.В., Осипова Г.Л.* Применение индукторов интерферона в комплексной терапии больных аллергическими заболеваниями // Медицинская иммунология.– 2009.– Т. 11, № 4–5.– С. 354–355.

   Ospelnikova T.P., Lizogub N.V., Osipova G.L. Primeneniye induktorov interferona v kompleksnoy terapii bolnykh allergicheskimi zabolevaniyami // Meditsinskaya immunologiya.– 2009.– T.11. № 4–5.– S. 354–355.

7. *Klamt S., Vogel M., Hiemisch A., Prensel F., Zachariae S., Ceglarik U., Thiery I., Kiess W.* "Association between IgE mediated allergiesand diabetes mellitus tupe 1 in children and adolescents" // Pediatric Diadetes.– 2015.– Vol. 16.– P. 493–503.

8. *Donath M.Y., Shoelson S.E.* Type 2 diabetes as an inflanematory disease // Natur Rev. Immunol.– 2011 – Vol. 11 – P. 98–107.

9. *Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И.* Анализ уровня общего иммуноглобулина E(IGE) в сыворотке крови людей с различными типами нарушений углеводного обмена и группами крови 0(I), A(II), B(III) // Клиническая лабораторная диагностика.– 2017.– Т. 62.– № 8 – С. 476–481. DOI: 10.18821/0869–2084–2017–62–8–476–481.

   Telesmanich N.R., Konovalchik M.A., Mikashinovich Z.I. Analiz urovnya obshchego immunoglobulina E(IGE) v syvorotke krovi lyudey s razlichnymi tipami narusheniy uglevodnogo obmena i gruppami krovi 0(I). A(II). V(III) // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.– 2017.– T. 62.– № 8 – C. 476–481. DOI: 10.18821/0869–2084–2017–62–8–476–481.

10. *Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шапорова Н.Л., Брейкин Д.В., Трусова О.В., Камаева И.А.* Изменение иммунологических показателей при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей с поллинозом // *Медицинская иммунология*.– 2013.– Т. 15, № 1.– С. 51–54. DOI:10.15789/1563–0625–2013–1–51–54

    Gayduk I.M., Korostovtsev D.S., Shaporova N.L., Breykin D.V., Trusova O.V., Kamayeva I.A. Izmeneniye immunologicheskikh pokazateley pri provedenii sublingvalnoy allergen-spetsificheskoy immunoterapii u detey s pollinozom // Meditsinskaya immunologiya.– 2013.– T. 15. № 1.– S. 51–54. DOI:10.15789/1563–0625–2013–1–51–54

11. *Jabara H., Loh R., Ramesh N. et. al.* Sequential switching from μ to ε via γ4 in human B cells stimulated with IL-4 and hydrocortisone // J. Immunol.– 1993 – Vol. 151 – P. 4528–4533.

12. *Kimata H., Fujimoto M.* Growth hormone and insulin-like growth factor 1 induce IgE and IgG4 production by human B cells // J. Exp. Med.– 1994 – Vol. 180 – P. 727–732.

13. *Roep B.O.* The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: from cause to cure // Diabetologia.– 2003.– Vol. 46, no. 3.– P. 305–321.

14. *Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Трубачева О.А.* Влияние глюкозы и инсулина на секрецию цитокинов мононуклеарами периферической крови in vitro // Иммунопатология и клиническая иммунология.– 2013.– Т. 5.– С. 267–270

    Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Vinnitskaya I.V., Trubacheva O.A. Vliyaniye glyukozy i insulina na sekretsiyu tsitokinov mononuklearami perifericheskoy krovi in vitro // Immunopatologiya i klinicheskaya immunologiya.– 2013.– T. 5.– S. 267–270.

15. *Зубаткина О.В., Добродеева Л.К., Попов А.А.* Значимость уровня лептина при оценке состояния адаптивного иммунитета // Экологическая физиология.– 2015. -Т. 12. С. 16–20.

    Zubatkina O.V., Dobrodeyeva L.K., Popov A.A. Znachimost urovnya leptina pri otsenke sostoyaniya adaptivnogo immuniteta // Ekologicheskaya fiziologiya.– 2015. – T. 12. C. 16–20.

УДК 616.37–002–036.11–073.756.7

РАЗВИТИЕ ПАРАПАНКРЕАТИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНФИГУРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ПАНКРЕАТИТЕ

Дунаевская С. С., Антюфриева Д. А.
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (г. Красноярск, Россия)

DEVELOPMENT OF PARAPANCREATITIS DEPENDING ON THE CONFIGURATION OF INJURY OF THE PANCREAS AT ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

Dunaevskaya S. S., Antufrieva D. A.
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno- Jaseneckiy (Krasnoyarsk, Russia)

Для цитирования: Дунаевская С. С., Антюфриева Д. А. Развитие парапанкреатита в зависимости от конфигурации повреждения поджелудочной железы при остром некротизирующем панкреатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Dunaevskaya S. S., Antufrieva D. A. Development of parapancreatitis depending on the configuration of injury of the pancreas at acute necrotizing pancreatitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Дунаевская С. С.— ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, кафедра общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана, профессор кафедры, д.м.н., доцент

Антюфриева Д. А.— ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, кафедра общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана, ассистент кафедры, к.м.н.

Dunaevskaya S. S.— Doctor of Medicine., docent, professor of general surgery's department named after prof. M. I. Gulman FSBEF HE Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno- Jaseneckiy Ministry of Health RF

Antufrieva D. A.— assistant of general surgery's department named after prof. M. I. Gulman FSBEF HE Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno- Jaseneckiy Ministry of Health RF

Дунаевская Светлана Сергеевна
Dunaevskaya Svetlana S.
Vikto-potapenk@yandex.ru

Резюме

Цель: изучение характера развития парапанкреатита в зависимости от конфигурации поражения поджелудочной железы.

Материалы и методы. Было обследовано 223 пациентов с острым некротизирующим панкреатитом. Заключение о характере поражения основывалось на клинических, лабораторных и инструментальных данных. Оценка состояния поджелудочной железы осуществлялась на основании КТ-ангиографии с болюсным контрастированием на 9 [7;14] сутки от начала заболевания. В дальнейшем проводили динамическое исследование Распространение парапанкреатита оценивали в соответствии с классификацией K. Ishikawa. Определяли уровень α-амилазы крови при поступлении и α-амилазы эксудата, полученного в ходе пункционного дренирования острых жидкостных скоплений (ОЖС), уровень общего гомоцистеина, уровень С-реативного белка.

Результаты. У пациентов преобладал правый тип повреждения поджелудочной железы — 67,71±3,13% случаев, левый тип наблюдали в 13,45±2,28% случаев, а множественное повреждение — 18,83±2,62% случаев. При глубоком правом типе панкреонекроза в 62,91±3,93% случаев наблюдали наличие изолированных функционирующих участков головки поджелудочной железы, утративших анатомическую связь с вирсунговым протоком. При левом типе — 23,33±7,72% случаев. При множественном некрозе — в 61,90±7,49% случаев. При наличии изолированного участка во всех случаях сформировался распространенный парапанкреатит. ОЖС при наличии изолированного участка формируются в более ранние сроки — 19 [16; 21] суток от начала заболевания и имеют высокую ферментативную активность α-амилазы 2540 [2130; 2620] ед/л.

Заключение. Правый тип поражения поджелудочной железы преобладает. При глубоком поражении перешейка формируется изолированный участок функционирующей паренхимы железы и внутренний панкреатический свищ, что характерно для правого типа и множественного поражения поджелудочной железы. При левом типе панкреонекроза формирование изолированного участка возможно в редких случаях глубокого некроза тела железы. Наличие изолированного участка паренхимы приводит к формированию распространенного парапанкреатита с ранним формированием острых жидкостных скоплений, характеризующихся высокой ферментативной активностью.

Ключевые слова: острый некротизирующий панкреатит, парапанкреатит, панкреонекроз

Summary

Purpose: studying of nature of development of parapancreatitis depending on a configuration of damage of a pancreas.

Materials and methods. 223 patients with acute necrotizing pancreatitis were examined. The conclusion about the nature of defeat was based on clinical, laboratory and instrumental data. Assessment of a condition of a pancreas was carried out on the basis of the KT-angiography with contrasting on 9 [7; 14] days from the beginning of a disease. Further conducted the dynamic research. Spread of parapancreatitis estimated according to classification of K. Ishikawa. Determined blood α-amylase level at receipt and α-amylases of the exudate received during a drainage of the acute liquid congestions (ALC), the level of the homocysteine, the level of C-reative protein.

Results. At patients the right type of injury of a pancreas — 67,71±3,13% of cases prevailed, the left type was observed in 13,45±2,28% of cases, and multiple damage — 18,83±2,62% of cases. At deep right type of a pancreatonecrosis in 62,91±3,93% of cases observed existence of the isolated functioning sites of a head of a pancreas which lost anatomic communication with a pancreatic channel. At the left type — 23,33±7,72% of cases. At a multiple necrosis — in 61,90±7,49% of cases. In the presence of the isolated site in all cases widespread parapancreatitis was created. ALC in the presence of the isolated site are formed in earlier terms — 19 [16; 21] days from the beginning of a disease also have high enzymatic activity of a α-amylase — 2540 [2130; 2620] piece/l.

Conclusion. The right type of damage of a pancreas prevails. At deep defeat of an isthmus the isolated site of the functioning parenchyma of gland and internal pancreatic fistula is formed that is characteristic of the right type and multiple damage of a pancreas. At the left type of a pancreatonecrosis formation of the isolated site perhaps in rare instances of a deep necrosis of a body of gland. Existence of the isolated site of a parenchyma leads to formation of widespread parapancreatitis with early formation of ALC which are characterized by high enzymatic activity.

Key words: sharp necrotizing pancreatitis, parapancreatitis, pancreatonecrosis

Острый панкреатит является одним из лидирующих заболеваний органов брюшной полости на протяжении многих лет занимающий ведущие позиции в структуре неотложной хирургической патологии, уступая лишь острому аппендициту и острому холециститу [1]. В большинстве случаев острый панкреатит сопровождается благоприятным течением приобретая легкий и среднетяжелый характер, однако, 15–25% случаев – это тяжелый острый панкреатит, сопровождающийся некрозом ткани поджелудочной железы [2]. Развитие острого некротизирующего панкреатита характеризуется высокой летальностью от 10 до 30% [3]. Важную роль в определении тяжести острого панкреатита помимо развития транзиторной и стойкой органной недостаточности являются локальные проявления некротизирующего панкреатита: поражение самой ткани железы и парапанкреатические некрозы. Парапанкреатическое поражение играет значительную роль в тяжести острого панкреатита [4, 5].

Цель исследования: изучить характер развития парапанкреатита в зависимости от конфигурации поражения поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 223 пациентов с острым некротизирующим панкреатитом, находившихся на лечение на клинических базах кафедры общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана КрасГМУ за период с 2015 по 2017 год. Заключение о некротизирующем характере поражения поджелудочной железы основывалось на клинических, лабораторных и инструментальных данных и соответствовало международным рекомендациям [6, 7]. Оценка состояния поджелудочной железы осуществлялась на основании КТ-ангиографии с болюсным контрастированием с помощью мультиспирального 4-х срезового компьютерного томографа «Lightspeed» фирмы General Electric с программой Bolus tracking. Особенностью являлось проведение трех сканирований в нативную (бесконтрастную) фазу, в артериальную фазу, в венозную фазу. Используемый контраст – Омнипак 100 мл, 350 мг/мл. Скорость введения 3 мл/с. Полученные сканограммы были представлены в корональной и аксиальной

плоскостях, ширина среза 1,5 мм. Данный диагностический метод применялся на 9 [7;14] сутки от начала заболевания. В дальнейшем проводили динамическое ультразвуковое исследование (аппарата Aloka SSD3500 трансдюсером с частотой 3,5МГц в серошкальном режиме) и по показаниям выполняли повторную КТ. При оценке состояния поджелудочной железы под правым типом понимали повреждение паренхимы поджелудочной железы, локализованное в головке и перешейке железы. Под левым типом – повреждение тела и перешейка. Множественным некрозом считали наличие участков некроза более 10% глубины в сагитальной плоскости, локализованное в нескольких участках поджелудочной железы. Распространение парапанкреатита оценивали в соответствии с классификацией K. Ishikawa и соавт. 2006 г. [8]. Уровень α-амилазы крови при поступлении и α-амилазы эксудата полученного в ходе пункционного дренирования острых жидкостных скоплений определяли на анализаторе Architect c8000 фирмы Abbott, уровень общего гомоцистеина определяемый методом твердофазного конкурентного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с помощью набора Axis Homocysteine Enzyme Immunoassa, уровень С-реативного белка определяли мммунотурбидиметрическим методом. Данные обработаны статистически с помощью программы SPSS Statistics V. 17.0. Характер распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25 и 75 процентилей [Q_1; Q_3]. Характер поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки представлена в виде в виде абсолютных значений, их процентных долей и средней ошибки относительного показателя n (P±m%). Для оценки различия между группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Связь между парами признаков устанавливали на основании коэффициентов корреляции (rS) Спирмена и уровня расчётов их значимости.

Результаты

У пациентов с некротизирующим панкреатитом преимущественно наблюдали правый тип повреждения поджелудочной железы на долю которого приходится 67,71±3,13% (151) случаев, левый тип наблюдали в 13,45±2,28% (30) случаев, а множественное повреждение – 18,83±2,62% (42) случаев.

Глубина панкреонекроза в сагитальной плоскости оказывает значимое влияние на повреждение на течение некротизирующего панкреатита, потому что при глубине поперечного некроза более 50% можно судить о повреждении вирсунгова протока и формировании внутреннего панкреатического свища. Важную роль играет локализация патологического процесса. При правом типе пакнреонекроза поражение головки поджелудочной железы наблюдали в 66,23±3,84% (100) случаев, поражение перешейка – 33,77±3,84% (51) случаев. Однако, следует отметить, глубокий некроз перешейка наблюдали чаще – 82,35±5,34% случаев, чем глубокий некроз головки поджелудочной железы – 65,00±4,77% (таблица 1).

При левом типе, также преобладал глубокий некроз, на который приходилось 70±8,37% случаев, следует отметить что глубокий некроз хвоста встречался несколько чаще 73,68%±10,10%, чем глубокий некроз тела поджелудочной железы 63,64±14,50%, полученные (таблица 2).

При множественном повреждение поджелудочной железы также преобладал глубокий некроз, который был отмечен у 27 (64,29±7,39%) пациентов,

Таблица 1.
Локализация и глубина панкреонекроза в сагитальной плоскости при правом типе конфигурации панкреонекроза

Максимальная глубина некроза в сагитальной плоскости	Правый тип (n=151)		
	головка n (P±m%)	перешеек n (P±m%)	всего n (P±m%)
≤50%	35 35±4,77%	9 17,65±5,34%	44 29,14±3,70%
>50%	65 65±4,77%	42 82,35±5,34%	107 70,86±3,70%
Всего:	100 66,23±3,84%	51 33,77±3,84%	

Таблица 2.
Локализация и глубина панкреонекроза в сагитальной плоскости при левом типе конфигурации панкреонекроза

Максимальная глубина некроза в сагитальной плоскости	Левый тип (n=30)		
	тело n (P±m%)	хвост n (P±m%)	всего n (P±m%)
≤50%	4 36,36±14,50%	5 26,32±10,10%	9 30±8,37%
>50%	7 63,64±14,50%	14 73,68%±10,10%	21 70±8,37%
Всего:	11 36,67±8,80%	19 66,33±8,80%	

Таблица 3.
Локализация и глубина панкреонекроза при множественном некрозе.

Максимальная глубина некроза в сагитальной плоскости	Множественный некроз (n = 42)				
	головка n (P±m%)	перешеек n (P±m%)	тело n (P±m%)	хвост n (P±m%)	всего пациентов n (P±m%)
<50	11 34,38±8,40%	5 23,81±9,29%	6 42,86±13,22%	8 42,11±11,33%	15 35,71±7,39%
≥50	21 65,62±8,40%	16 76,19±9,29%	8 57,14±13,22%	11 57,89±11,33%	27 64,29±7,39%
Всего:	32 100%	21 100%	14 100%	19 100%	

Таблица 4.
Наличие изолированных участков неповрежденной железистой паренхимы поджелудочной железы дистальнее участка некроза при правом типе панкреонекроза.

Наличие участков неповрежденной паренхимы головки поджелудочной железы дистальнее места повреждения	Правый тип (n=151)		
	головка n (P±m%)	перешеек n (P±m%)	всего n (P±m%)
нет	47 47±4,99%	9 17,65±5,34%	56 37,09±3,93%
есть	63 63±4,99%	42 82,35±5,34%	95 62,91±3,93%
Всего:	100 66,23±3,84%	51 33,77±3,84%	

Таблица 5.
Наличие изолированных участков неповрежденной железистой паренхимы поджелудочной железы дистальнее участка некроза при левом типе панкреонекроза.

Наличие участков неповрежденной паренхимы головки поджелудочной железы дистальнее места повреждения	Левый тип (n=30)		
	тело n (P±m%)	хвост n (P±m%)	всего n (P±m%)
нет	4 36,36±14,50%	19 100%	23 76,67±7,72%
есть	7 63,64±14,50%	-	7 23,33±7,72%
Всего:	11 36,67±8,80%	19 66,33±8,80%	

Таблица 6.
Наличие изолированных участков неповрежденной железистой паренхимы поджелудочной железы дистальнее участка некроза при правом типе панкреонекроза.

Наличие изолированных участков неповрежденной паренхимы поджелудочной железы дистальнее места повреждения	Множественное повреждение (n=42) n (P±m%)
нет	16 38,10±7,49%
есть	26 61,90±7,49%

глубокому некрозу чаще всего подвергался перешеек поджелудочной железы, в 76,19±9,29% глубина некроза перешейка превышала 50%. Глубокий некроз головки наблюдали в 65,62±8,40% её поражения. Глубокое поражение тела и хвоста поджелудочной железы выявили в 57,14±13,22% и 57,89±11,33% соответственно (таблица 3).

При глубине поражения более 50% одним из значимых факторов является наличие изолированного функционирующего участка паренхимы поджелудочной железы, который вследствие панкреонекроза утратил связь с остальной паренхимой. Наиболее часто к подобной ситуации приводил глубокий некроз перешейка, когда во всех случаях головка поджелудочной железы остается не поврежденной. При правом типе панкреонекроза в 62,91±3,93% (95) случаев наблюдали наличие изолированных функционирующих участков головки поджелудочной железы, утративших анатомическую связь с вирсунговым протоком. При глубоком некрозе перешейка поджелудочной железы формирования изолированного участка

Таблица 7.
Явления парапанкреатита в зависимости от конфигурации панкреонекроза у пациентов.

Класс парапанкреатита по классификации K. Ishikawa	Правый тип (n=151)		Левый тип (n=30)		Множественное повреждение (n=42)	
	нет участка n (P±m%)	есть участок n (P±m%)	нет участка n (P±m%)	есть участок n (P±m%)	нет участка n (P±m%)	есть участок n (P±m%)
нет процесса в клетчатке	28 50,00 ± 6,68%	-	20 86,96 ± 7,02%		13 81,25 ± 9,76%	
I класс	19 33,93 ± 6,33%	-	2 8,70 ± 5,88%		3 18,75 ± 9,76%	
II класс	6 10,71 ± 4,13%	-	1 4,35 ± 4,25%		-	
III класс	3 5,36 ± 3,01%	11 11,58 ± 3,28%		4 57,14 ± 18,83%	-	5 19,23 ± 7,73%
IV класс	-	40 42,11 ± 5,06%		3 42,86 ± 18,83%	-	9 34,62 ± 9,33%
V класс	-	44 46,32 ± 5,12%		-	-	12 46,15 ± 9,78%
Всего	56	95	23	7	16	26

Таблица 8.
Асептические деструктивные осложнения

	Правый тип (n=151)		Левый тип (n=30)		Множественное повреждение (n=42)	
	нет участка n (P±m%)	есть участок n (P±m%)	нет участка n (P±m%)	есть участок n (P±m%)	нет участка n (P±m%)	есть участок n (P±m%)
Инфильтрат	38 67,86 ± 6,24%	13 13,68 ± 3,53%	21 91,30 ± 5,88%	2 28,57 ± 17,07%	12 75,00 ± 10,83%	
ОЖС	18 32,14 ± 6,24%	82 86,32 ± 3,53%	2 8,70 ± 5,88%	5 71,43 ± 17,07%	4 25, 00 ± 10,83%	23 88,46 ± 6,27%
Всего	56	95	23	7	16	26

паренхимы сопровождало до 100% случаев (таблица 4). Левый тип панкреонекроза гораздо реже сопровождался формированием изолированного участка функциональной паренхимы железы – 23,33±7,72% (7) случаев, и только в тех случаях, когда участок глубокого некроза локализовался в теле железы (таблица 5). При множественном некрозе формирование изолированного участка паренхимы поджелудочной железы наблюдали в 61,90±7,49% случаев (таблица 6).

Формирование парапанкреатита напрямую связано с наличием изолированного функционирующего участка паренхимы поджелудочной железы. Правый тип панкреонекроза без изолированного участка железы в половине случаев вообще не сопровождался поражением забрюшинной клетчатки. Местный парапанкреатит (I и II класс по классификации K. Ishikawa) наблюдали в 44,64±6,64% (25) случаев. А поражение соответствующее III классу по классификации K. Ishikawa было отмечено лишь в 3 случаях (5,36±3,01%). При наличии изолированного участка функционирующей поджелудочной железы во всех случаях был выявлен распространенный парапанкреатит. В 11 (11,58±3,28%) случаях – III класс по классификации K. Ishikawa, в 40 (42,11±5,06%) случаях IV класс, в 44 (46,32±5,12%) – V класс. Левый тип панкреонекроза практически не сопровождался формированием изолированных участков. Однако, при наличии таких участков, во всех случаях отметили формирование распространенного парапанкреатита в 4 случаях соответствующего III классу по классификации K. Ishikawa, в 3 случаях – IV классу. Множественное повреждение поджелудочной железы с формированием изолированного участка также во всех случаях приводило к распространённому парапанкреатиту (таблица 7). Коэффициент корреляции между наличием изолированного участка паренхимы поджелудочной железы и разлитым парапанкреатитом составил rS=0,89 p=0,023, что соответствует высокой положительной корреляции. Следует отметить, что при наличии изолированного участка паренхимы поджелудочной железы, чаще отмечали формирование острых жидкостных скоплений в парапанкреатической клетчатки, в то время как без изолированного участка чаще формируется инфильтрация забрюшинной клетчатки.

Для пациентов с изолированным участком функционирующей паренхимы характерно формирование острых жидкостных скоплений (ОЖС). ОЖС по данным КТ-ангиографии имели плотность от 0 до +20 ед. HU и были выявлены у 110 пациентов с изолированным участком функционирующей поджелудочной железы. При правом типе панкреатонекроза в 86,32 ± 3,53% (82) случаев, при множественном поражении – в 88,46 ± 6,27% (23) случаев, при левом типе – 71,43 ± 17,07% (7) случаев. При этом средние сроки формирования ОЖС составили 19 [16; 21] суток от начала заболевания. При отсутствии изолированного функционирующего участка паренхимы поджелудочной железы, преимущественно отмечали формирование парапанкреатического инфильтрата плотностью от 0 до –20 ед. HU. Однако, в ряде случаев также формировались ОЖС, однако, сроки их формирования относились к 24 [22, 27] суткам (таблица 8).

Таблица 9.
Биохимические маркеры панкреатита в зависимости от конфигурации повреждения.

Примечание:
p – достоверность различия между группами.

	Нет участка	Есть участок
α- амилаза крови при поступлении, ед/л	432 [380; 498]	1180 [995; 1240] p<0,001
α- амилаза эксудата, ед/л	620 [580; 765]	2540 [2130; 2620] p<0,001
С-реактивный белок, (мг/л)	162,2 [115,4; 181,6]	245,9 [204,1; 325,0] p<0,001
Общий гомоцистеин, (мкмоль/л)	11,1 [10,4; 12,8]	20,8 [19,7; 21,6] p<0,001

Различие между течением острого некротизирующего панкреатита у пациентов с изолированным участком функционирующей поджелудочной железы и без него нашло свою отражение в лабораторных маркерах. При поступлении пациенты без изолированного участка отличались меньшей активностью α- амилаза крови которая составила 432 [380; 498] ед/л, что значимо ниже уровня пациентов другой группы 1180 [995; 1240] ед/л (p<0,001). Схожую тенденцию наблюдали при оценке α-амилаза экссудата, полученного в результате пункции острых жидкостных скоплений, у пациентов с изолированным участком функционирующей паренхимы этот показатель составил 2540 [2130; 2620] ед/л, что значимо отличается от показателя пациентов без изолированного участка – 620 [580; 765] ед/л, (p<0,001). Уровень С-реактивного белка составил при отсутствии изолированного участка 162,2 [115,4; 181,6] мг/л, а при наличии участка значимо выше – 245,9 [204,1; 325,0] мг/л (p<0,001). Уровень общего гомоцистеина при наличии изолированного участка составил 20,8 [19,7; 21,6] мкмоль/л, что также превышает показатель группы пациентов без изолированного участка функционирующей паренхимы поджелудочной железы 11,1 [10,4; 12,8] мкмоль/л (p<0,001) (таблица 9).

Обсуждение

Согласно литературным данным правый тип конфигурации некроза поджелудочной железы встречается значимо чаще чем левый. Что также подтверждается нашими результатами.

Формирование глубоко очага некроза с участком функционирующей паренхимы поджелудочной железы расположенным дистально, приводящее к формированию внутреннего панкреатического свища является неблагоприятным прогностическим фактором [9]. Образование данного участка возможно преимущественно при глубоком некрозе перешейка поджелудочной железы при правом и множественном некрозе. Однако в редких случаях формируется на фоне глубокого некроза тела поджелудочной железы.

Глубина некроза более 50 процентов приводит к преобладанию жидкостных компонентов в парапанкретической клетчатке над инфильративными изменениями [10].

Высокая ферментативная активность экссудата острых жидкостных скоплений и ранние сроки их формирования свидетельствуют в пользу внутреннего панкреатического свища [11]. В ходе проведенного исследования выявлено значимое различие между сроками и ферментативной активностью экссудата острых жидкостных скоплений, формирующегося у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия изолированного участка паренхимы поджелудочной железы.

Заключение

Правый тип поражения поджелудочной железы более часто встречается при некротизирующем панкреатите. При глубоком поражении как правило в области перешейка поджелудочной железы формируется изолированный участок функционирующей паренхимы железы и внутренний панкреатический свищ, что характерно для правого типа и множественного поражения поджелудочной железы. При левом типе панкреонекроза формирование изолированного участка возможно в редких случаях глубокого некроза тела железы. Наличие изолированного участка паренхимы приводит к формированию распространенного парапанкреатита с ранним формированием острых жидкостных скоплений, характеризующихся высокой ферментативной активностью.

Литература | Reference

1. *Пельц В. А.* Современное состояние диагностики и хирургического лечения острого панкреатита. Сибирский медицинский журнал. 2010; 4: 27–33.
   Pelts V. A. Sovremennoye sostoyaniye diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya ostrogo pankreatita. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2010; 4: 27–33.
2. *Freeman M. L. Werner J., van Santvoort H. C., Baron T. H., Besselink M. G., Windsor J. A., Horvath K. D., vanSonnenberg E., Bollen T. L., Vege S.* S. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. Pancreas. 2012; 41: 1176–1194.
3. *Kokosis G., Perez A., Pappas T. N.* Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. World J Gastroenterol. 2014; 20(43): 16106–16112. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16106.
4. *Винник Ю. С., Дунаевская С. С., Антюфриева Д. А.* Возможности современных методов визуализации острого тяжелого панкреатита. Новости хирургии. 2014; № 1(22): 58–62.
   Vinnik Yu.S., Dunayevskaya S. S., Antyufriyeva D. A. Vozmozhnosti sovremennykh metodov vizualizatsii ostrogo tyazhelogo pankreatita. Novosti khirurgii. 2014; № 1(22): 58–62.
5. *Dellinger E.P., Forsmark C. E., Layer P., Levy P., Maravi-Poma E., Petrov M. S., Shimosegawa T., Siriwardena A. K., Uomo G., Whitcomb D. C., Windsor J. A.* Determinant – based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. Ann. Surg. 2012; 256(6): 875–880.
6. *Rosenberg A., Steensma E. A., Napolitano L. M.* Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management. Surg Infect (Larchmt). 2015; 16(1): 1–13. DOI: 10.1089/sur.2014.123.
7. *Banks P.A., Bollen T. L., Dervenis C., Gooszen H. G., Johnson C. D., Sarr M. G., Tsiotos G. G., Vege S. S.* Classification of acute pancreatitis –2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; 62 (1): 102–111 DOI: 10.1136/gutjnl-2012–302779
8. *Ishikawa K., Idoguchi K., Tanaka H., Tohma Y., Ukai I., Watanabe H., Matsuoka T., Yokota J., Sugimoto T.* Classification of acute pancreatitis based on retroperitoneal extension: Application of the concept of interfascial planes. Eur. J. Radiol. 2006; 60(3): 445–452.
9. *Дюжева Т.Г., Джус Е. В., Шефер А. В., Ахаладзе Г. Г., Чевокин А. Ю., Котовский А. Е., Платонова Л. В., Шоно Н. И., Гальперин Э. И.* Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. Анналы хирургической гепатологии. 2013; 18, № 1: 92–102.
   Dyuzheva T. G., Dzhus E. V., Shefer A. V., Akhaladze G. G., Chevokin A. Yu., Kotovskiy A. E., Platonova L. V., Shono N. I., Galperin E. I. Konfiguratsiya nekroza podzheludochnoy zhelezy i differentsirovannoye lecheniye ostrogo pankreatita. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2013; 18. № 1: 92–102.
10. *Анищенко В.В., Ким Д. А., Барам Г. И., Морозов В. В., Ковган Ю. М., Кан Б. В., Коркотян А. Г.* Обоснование необходимости раннего хирургического лечения больных с тяжелым острым панкреатитом по совокупности признаков. Сибирское медицинское обозрение. 2017; 3: 43–49. DOI: 10.20333/2500136–2017–3–43–49.
    Anishchenko V. V., Kim D. A., Baram G. I., Morozov V. V., Kovgan Yu.M., Kan B. V., Korkotyan A. G. Obosnovaniye neobkhodimosti rannego khirurgicheskogo lecheniya bolnykh s tyazhelym ostrym pankreatitom po sovokupnosti priznakov. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2017; 3: 43–49. DOI: 10.20333/2500136–2017–3–43–49.
11. *Дюжева Т.Г., Ахаладзе Г. Г., Чевокин А. Ю., Шрамко А. Л.* Дифференцированный подход к диагностике и лечению острых жидкостных скоплений при панкреонекрозе. Анн. хир. гепатол. 2005;10(3):89–94.
    Dyuzheva T. G., Akhaladze G. G., Chevokin A. Yu., Shramko A. L. Differentsirovannyy podkhod k diagnostike i lecheniyu ostrykh zhidkostnykh skopleniy pri pankreonekroze. Ann. khir. gepatol. 2005;10(3):89–94.

УДК 616.37–007.253

ВНУТРЕННИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ СВИЩИ: ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ АСЦИТ И ПАНКРЕАТИКОПЛЕВРАЛЬНЫЕ ФИСТУЛЫ

Котельникова Л. П., Плаксин С. А., Фаршатова Л. И., Бурнышев И. Г., Кудрявцев П. Л.
ФБГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

INTERNAL PANCREATOGENIC FISTULAS: PANCREATOGENIC ASCITES AND PANCREATICOPLEURAL FISTULAS

Kotelnikova L. P., Plaksin S. A., Farshatova L. I., Burnyshev I. G., Kudryavtsev P. L.
Public budgetary educational institution of higher education "Perm State Medical University n.a. E. A. Vagner" of the Ministry of Healthcare of the Russia (Perm, Russia)

Для цитирования: Котельникова Л. П., Плаксин С. А., Фаршатова Л. И., Бурнышев И. Г., Кудрявцев П. Л. Внутренние панкреатические свищи: панкреатогенный асцит и панкреатикоплевральные фистулы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Kotelnikova L. P., Plaksin S. A., Farshatova L. I., Burnyshev I. G., Kudryavtsev P. L. internal pancreatogenic fistulas: pancreatogenic ascites and pancreaticopleural fistulas. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Плаксин Сергей Александрович
Plaksin Sergey A.
splaksin@mail.ru

Котельникова Л. П.— ФБГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера», заведующая кафедрой хирургии факультета дополнительного профессионального образования, профессор, д.м.н.

Плаксин С. А.— ФБГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера», кафедра хирургии ФДПО, профессор, д.м.н.

Фаршатова Л. И.— ФБГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера», кафедра хирургии ФДПО, аспирант

Бурнышев И. Г.— ГБУЗ «Пермская краевая клиническая больница», заведующий вторым хирургическим отделением, к.м.н.

Кудрявцев П. Л.— ФБГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера», кафедра хирургии ФДПО, аспирант

Kotelnikova L. P.— Perm State Medical University n.a. E. A. Vagner, Head of the Surgery Department of Faculty of Additional Professional Education, Professor, MD

Plaksin S. A.— Perm State Medical University n.a. E. A. Vagner, Surgery Department of Faculty of Additional Professional Education, Professor, MD

Farshatova L. I.— Perm State Medical University n.a. E. A. Vagner, Surgery Department of Faculty of Additional Professional Education, Post-graduate

Burnyshev I. G.— Perm Regional Clinical Hospital, Head of the Department of Second Surgical Department, Candidate of Medical Sciences

Kudryavtsev P. L.— Perm State Medical University n.a. E. A. Vagner, Surgery Department of Faculty of Additional Professional Education, Post-graduate

Резюме

Цель исследования: оценить возможности компьютерной томографии в диагностике внутренних панкреатических свищей и определить целесообразность выполнения операций внутреннего дренирования при выявлении дефектов главного панкреатического протока.

Материалы и методы. Представлен опыт лечения девяти пациентов с панкреатогенным асцитом в результате формирования внутреннего панкреатического свища и троих — с кистами поджелудочной железы, средостения и панкреатикоплевральной фистулой.

Результаты. Проведение компьютерной томографии у больных панкреатогенным асцитом позволяет в 87,5% диагностировать повреждение главного панкреатического протока неинвазивным способом. Внутренние дренирующие операции при панкреатогенном асците и панкреатоплевральных фистулах позволяют сократить сроки лечения и улучшить качество жизни в отдаленном периоде. Продолжительность госпитализации оставалась наименьшей при создании панкреатоеюно- или цистодигестивного анастомоза.

Ключевые слова: панкреатогенный асцит, панкреатикоплевральные фистулы, псевдокисты средостения

Summary

The aim was to estimate the accuracy of computed tomography in the recognition of disconnected pancreatic duct syndrome and to determine the results of pancreatodigestive anastomosis, using for treatment internal pancreatic fistulas.

Materials and methods. We reported nine cases of pancreatic ascites with the history of acute pancreatitis, disconnected pancreatic duct syndrome and three cases with mediastinal pancreatic pseudocysts and pancreaticopleural fistulas.

Results. Disconnected pancreatic duct syndrome was diagnosed through computer tomography in 87.5%. Our study supports the effectiveness of pancreatodigestive anastomosis for treatment disconnected pancreatic duct syndrome and mediastinal pancreatic pseudocysts, pancreaticopleural fistula, reducing the treatment time and improving the quality of life in the follow-up.

Key words: pancreatogenic ascites, pancreaticopleural fistula, pseudocysts of the mediastinum

Панкреатогенный асцит, панкреатикоплевральные фистулы и псевдокисты средостения относятся к редким осложнениям острого и хронического панкреатита, а также травмы поджелудочной железы. Их развитие связано с повреждением главного панкреатического протока (ГПП), сопровождается появлением асцита и/или панкреатогенного плеврита [1, 2]. Диагностика и лечение внутренних панкреатических свищей остаются дискутабельными. Некоторые с этой целью используют ЭРХПГ, другие – КТ, последнее время – МРТ-панкреатохолангиографию [3, 4, 5]. Лечение панкреатогенного асцита и плеврита обычно начинают с консервативной терапии. При ее неэффективности применяют эндоскопическое стентирование, осложнения при котором развиваются с частотой от 7% до 25%, а успех удается достигнуть в 55%-96% случаев в зависимости уровня повреждения ГПП [3, 4, 5, 6]. Показания, сроки и объем хирургического вмешательства при внутренних панкреатических свищах нуждаются в уточнении.

Цель исследования – оценить возможности компьютерной томографии в диагностике внутренних панкреатических свищей и определить целесообразность выполнения операций внутреннего дренирования при выявлении дефектов главного панкреатического протока.

Материалы и методы

За последние пять лет в Пермской краевой клинической больнице (ПККБ) находилось девять пациентов с панкреатогенным асцитом в результате формирования внутреннего панкреатического свища и трое – с кистами поджелудочной железы, средостения и панкреатикоплевральной фистулой. Было девять мужчин и три – женщины. Средний возраст составил 45±15,9 лет.

Для обнаружения повреждения главного панкреатического протока, определения локализации кист, наличия плеврального выпота при поступлении проводили КТ органов брюшной и грудной полостей с болюсным усилением. Для уточнения причины асцита, исключения его связи с циррозом печени, у пациентов с алкогольным панкреатитом, выполняли лапароскопию и исследование асцитической жидкости на содержание амилазы.

При до- или интраоперационном выявлении повреждений ГПП производили операции его внутреннего или наружного дренирования.

После хирургического вмешательства оценивали точность дооперационной компьютерной диагностики, количество послеоперационных осложнений, длительность госпитализации, а также частоту обострений панкреатита в течение года.

Статистическую обработку и анализ материала производили с использованием стандартных пакетов прикладных компьютерных программ Excel 2003, Statistica for Windows 6.0. Изучаемые количественные признаки приближенно нормального распределения представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение. Для определения значимых различий в рассматриваемых группах использовали стандартные методы непараметрической статистики: определяли односторонний точный критерий Фишера для таблиц 2x2. Взаимосвязь между отдельными парами признаков и степень ее выраженности устанавливали с помощью однофакторного корреляционного анализа, вычисляли коэффициент корреляции (r) Спирмена. Различия считали значимыми при величине ошибки $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Все девять пациентов с панкреатогенным асцитом были госпитализированы в экстренном порядке с незначительными болями в животе разлитого характера, пониженным питанием. Трое из них дополнительно отмечали появление одышки и болей в грудной клетке. При пальпации и перкуссии живота определяли большое количество жидкости в брюшной полости без явных признаков

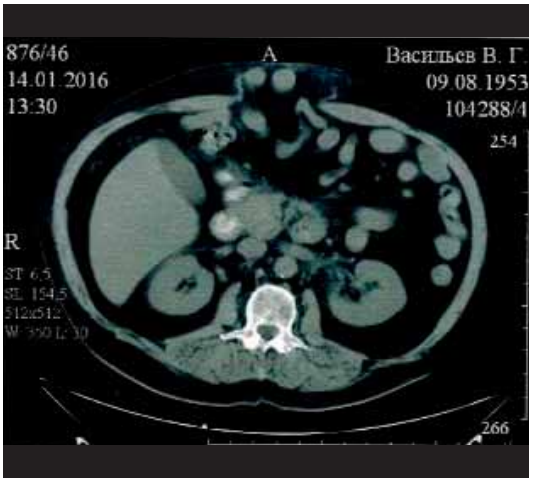


Рисунок 1.
Больной В., 63 г. Глубокий дефект поджелудочной железы с повреждением главного панкреатического протока в области перешейка.

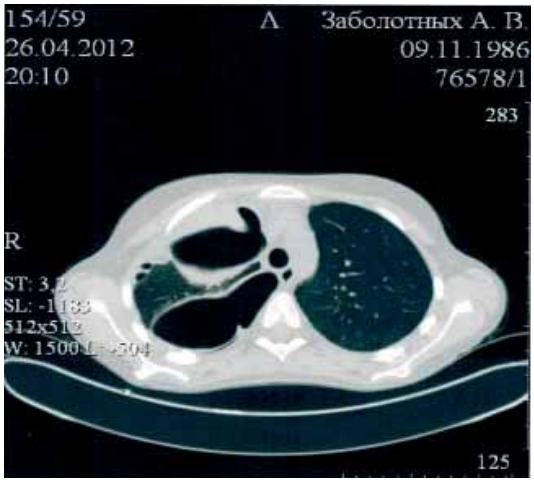


Рисунок 3.
Больная З., 26 лет. В правой плевральной полости парамедиастинально и паракостально фрагментированное осумкование неоднородного жидкостного содержимого.

перитонита. Во всех случаях пациентам за один-семь месяцев до поступления в ПККБ по месту жительства проводили консервативную терапию по поводу острого тяжелого панкреатита в результате злоупотребления алкоголя без существенного улучшения. Затем больные в связи со значительным увеличением живота в объеме были направлены в Краевую больницу. При поступлении состояние пациентов было средней степени тяжести (5) или тяжелым (4). Масса тела колебалась в пределах от 46 кг до 74 кг, в среднем составляя 54,75±11,36 кг. ИМТ был ниже нормы у половины пациентов, в среднем – 17,8±1,64.

Еще двое пациентов были госпитализированы с жалобами на одышку, боли в грудной клетке через 4–5 месяцев после консервативного лечения по поводу острого тяжелого алкогольного панкреатита по месту жительства. Боли в брюшной полости у них прекратились, но состояние пациентов оставалось средней степени тяжести. Отмечено снижение ИМТ до 17,2 и 16,9. При лабораторном обследовании обнаружена анемия средней степени тяжести, умеренная гипопротеинемия, повышение уровня амилазы крови и диастазы в моче в 5–6 раз.

У пациентов с панкреатогенным асцитом обнаружено лишь умеренное снижение показателей красной крови и лейкоцитов. Количество эритроцитов составило 3,79±0,62 млн лейкоцитов – $12{,}46 \times 10^9 \pm 5{,}28 \times 10^9$, уровень гемоглобина – 111,56±18,82 г/л. Содержание в среднем общего белка, билирубина, глюкозы крови, гликированного гемоглобина, С-пептида, активность АСТ, АЛТ укладывались в референсное значение. Уровень амилазы крови был повышен в 5–14 раз, а диастазы мочи – в 14–75 раз.

При поступлении была выполнена КТ органов брюшной и грудной полостей большинству пациентов (8), при которой было найдено расширение ГПП до 6±3,16 мм. В пяти случаях был обнаружен его дефект в области перешейка (рис. 1), в двух – тонкостенная киста головки поджелудочной железы диаметром 2–3 см. Эффективность диагностики при КТ составила 87,5%. У одного пациента признаков повреждения ГПП не найдено. Во всех случаях выявлено большое количество жидкости в свободной брюшной полости.

Некоторые хирурги также отмечают наиболее частое повреждение ГПП на уровне перешейка в результате панкреонекроза. Так, M. Pelaez-Luna и соавт. на основании анализа 31 случая дефект ГПП в области перешейка поджелудочной железы диагностировали в 58% [7].

Экссудативный плеврит диагностирован у семи из девяти больных с панкреатогенным асцитом. В пяти случаях при КТ грудной полости жидкость в плевральной полости обнаружена с левой стороны в пределах синуса. У двух пациентов диагностирован большой гидроторакс: справа жидкость достигала до угла лопатки, слева – до 4 ребра. КТ органов брюшной и грудной полостей позволяет неинвазивно оценить состояние поджелудочной железы, обнаружить повреждение ГПП, панкреатоплевральную фистулу [8, 9].

У пациентов с жалобами на одышку и боли в груди при КТ органов брюшной полости диагностировано расширение ГПП до 6–7 мм, кисты тела и хвоста поджелудочной железы больших размеров, которые через пищеводное отверстие диафрагмы распространялись в заднее средостение, в одном случае достигая уровня ротоглотки (рис. 2). Причиной формирования панкреатоплевральной фистулы и медиастинальных кист обычно служат псевдокисты поджелудочной железы, образовавшиеся в результате повреждения ГПП по его задней поверхности [4].

В передних отделах правой плевральной полости, парамедиастинально и паракостально у одного из трех обнаружено фрагментированное осумкование неоднородного жидкостного содержимого (рис. 3).

Одному пациенту при поступлении для исключения алкогольного цирроза печени выполнена лапароскопия, при которой было удалено 10 литров прозрачной жидкости с уровнем амилазы 39800 ед. Изменения печени цирротического характера не обнаружены. Произведена конверсия в лапаротомию. Еще трем лапароскопия была выполнена после КТ брюшной полости, где было заподозрено наличие внутренней панкреатоперитонеальной фистулы на уровне головки или перешейка поджелудочной железы. После удаление большого количества асцитической жидкости (5000–7000 мл) с высоким содержанием амилазы в ней (от 15000

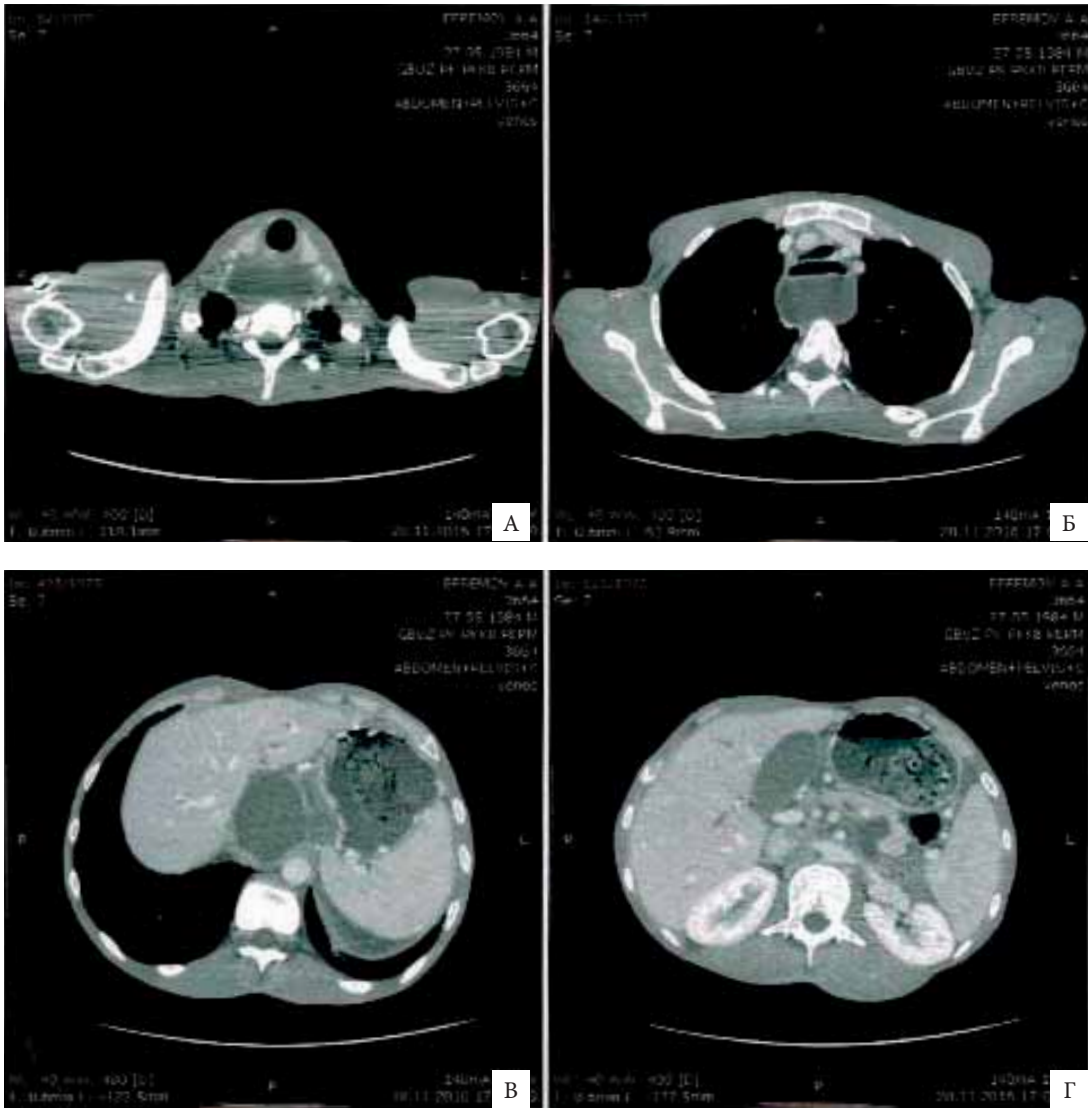


Рисунок 2.
Больной Е., 33 г. Киста тела и хвоста поджелудочной железы (Г) с распространением ее через пищеводное отверстие диафрагмы (В) в заднее средостение и превертебральное пространство (Б) шеи до уровня ротоглотки (А).

ед. до 40000 ед.) этим пациентам также проведена конверсия в лапаротомию.

Остальным пяти больным после КТ органов брюшной полости, где удалось обнаружить внутреннюю панкреатоперитонеальную фистулу сразу была выполнена лапаротомия. При интраоперационной ревизии у них были обнаружены дефекты диаметром 1–2 мм на ГПП в области перешейка поджелудочной железы и наложен продольный панкреатоеюноанастомоз на выключенной по Ру петле [8, 10]. При обнаружении внутренней панкреатоперитонеальной фистулы в области головки поджелудочной железы с формированием кисты наложен цистодуоденоанастомоз. Одному больному при значительном дефекте ГПП в области перешейка и признаках отечного панкреатита выполнена вирсунгостомия. У двух пациентов найти дефект ГПП не удалось, им было проведено дренирование брюшной полости и кисты забрюшинного пространства.

При наличии пролабирования кист поджелудочной железы в заднее средостение был наложен цистоеюноанастомоз на выключенную по Ру петлю (1) или выполнено наружное ее дренирование (2). Медиастинальная часть кисты была дренирована трубчатым дренажом через полость кисты со стороны брюшной полости [11].

В четырех случаях для удаления плеврального экссудата выполнена видеоторакоскопия, дренирование плевральных полостей с обеих сторон, при этом удалено 2000–2500 мл серозно-геморрагического экссудата с содержанием амилазы более 5000 ед. В послеоперационном периоде экссудация в плевральную полость прекратилась через 4–5 суток, что позволило удалить плевральные дренажи. Наличие плеврального экссудата на фоне внутренних панкреатических свищей с высоким содержанием амилазы расценивают как панкреатоплевральную фистулу, для лечения которой используют консервативную терапию, а при большом скоплении экссудата – дренирование плевральной полости [1, 3, 12].

После наложения панкреатодигестивных анастомозов (7) послеоперационный период протекал без тяжелых осложнений, и пациенты были выписаны домой через 12–14 дней. В течение года после хирургического вмешательства состояние этих пациентов было удовлетворительным, повторно их не госпитализировали.

После наружного дренирования кист и брюшной полости при панкреатогенном асците, кистах поджелудочной железы, средостения у четырех пациентов сформировался наружный панкреатический свищ. Лечение в послеоперационном периоде до стабилизации состояния составило 20–25 дней. Пациенты были выписаны с неполным функционирующим наружным панкреатическим свищом, что потребовало в дальнейшем дополнительного консервативного или оперативного лечения. В течение года диспансерного наблюдения у трех пациентов обострения панкреатита повторялись четыре-шесть раз. Через три месяца одному пациенту после наружного дренирования ГПП был наложен продольный панкреатоеюноанастомоз.

Наложение панкреатодигестивных анастомозов при панкреатогенном асците позволило быстрее добиться стабилизации состояния пациентов и сократить сроки послеоперационного лечения (точный критерий Фишера p=0,05). Продолжительность госпитализации зависела от вида выполненной операции и оставалась наименьшей при создании панкреатоеюно- или цистодигестивного анастомоза (r=0,65, p=0,042). Кроме того, длительность стационарного лечения имела сильную корреляцию с отдаленными результатами. Чем короче был послеоперационный период, тем реже возникали обострения хронического панкреатита в течение года после хирургического вмешательства (r=0,81, p=0,00). Внутренние дренирующие операции при панкреатогенном асците и панкреатоплевральных фистулах позволяют сократить сроки лечения и улучшить качество жизни в отдаленном периоде [8, 10]

Заключение

Проведение компьютерной томографии у больных панкреатогенным асцитом позволяет в большинстве случаев (87,5%) диагностировать повреждение главного панкреатического протока неинвазивным способом. Наложение цисто- и панкреатодигестивных анастомозов улучшает результаты хирургического лечения как в раннем, так и в отдаленном периодах. Развитие панкреатикоплевральных фистул, панкреатогенных медиастинальных кист требует дренирования плевральных полостей и кист средостения.

Литература | Reference

1. *Jin S.G., Chen Z. Y., Yan L. N., Zeng Y.* Delayed internal pancreatic fistula with pancreatic effusion postsplenectomy // World J Gastroenterol.– 2010.– Vol. 16, № 35 – P. 4494–4496.
2. *Irani S., Gluck M., Ross A. et al.* Resolving external pancreatic fistulas in patients with disconnected pancreatic duct syndrome: using rendezvous techniques to avoid surgery // Gastrointest Endosc.– 2012.– Vol. 76, № 3 – P. 586–593.
3. *Wronski M., Slodkowski M., Cebulski W. et al.* Optimizing management of pancreaticopleural fistulas // World J Gastroenterol.– 2011.– Vol. 17, № 42 – P. 4696–4703.
4. *Ninos A., Pierrakakis S.* Role of diaphragm in pancreaticopleural fistula // World J Gastroenterol.– 2011.– Vol.17, № 32 – P. 3759–3760.
5. *Pai C.G., Suvarna D., Bhat G.* Endoscopic treatment as first-line therapy for pancreatic ascites and pleural effusion // J Gasrtoenterol Hepatol.– 2009.– Vol. 24, № 7 – P. 1198–1202.
6. *Varadarajulu S., Noone T. C., Tutuian R. et al.* Predictors of outcomes in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement // Gastrointest Endosc.– 2005.– Vol. 61, № 4 – P. 568–575.
7. *Pelaez-Luna M., Vege S. S., Petersen BT. et al.* Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases // Gastrointest Endosc.– 2008.– Vol. 68, № 1 – P. 91–97.
8. *Третьяк С.И., Ращинский С. М., Авдевич Д. А.* Панкреатогенный асцит: анализ вариантов хирургического лечения // Новости хирургии.– 2009.– Т. 17, № 3.– С. 17–22.

   Tretiak S. I., Rashchinskiy S. M., Avdevich D. A. Pankreatogennyy astsit: analiz variantov khirurgicheskogo lecheniya // Novosti khirurgii.– 2009.– T. 17. № 3.– S. 17–22.
9. *Ali T., Srinivasan N., Le V. et al.* Pancreaticopleural fistula // Pancreas.– 2009.– Vol. 38, № 1 – P. 26–31.
10. *Tay C.M., Chang S. K.* Diagnosis and management of pancreaticopleural fistula // Singapore Med J.– 2013.– Vol. 54, № 4 – P. 190–194.
11. *Dabrowski K., Bialek A., Kukla M. et al.* Mediastinal Pancreatic Pseudocysts // Clin Endosc. 2017.– Vol. 50, № 1 – P. 76–80.
12. *Wypych K., Serafin Z., Galazka P et al.* Pancreaticopleural fistulas of different origin: Report of two cases and review of literature // Pol J Radiol. 2011.– Vol. 76, № 2 – P. 56–60.

МЕТАБИОТИКИ — НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Шендеров Б. А.[1], Ткаченко Е. И.[2], Лазебник Л. Б.[3], Ардатская М. Д.[4], Синица А. В.[5], Захарченко М. М.[5]
[1] ФГБУ ЦЕНТР Стратегических Исследований Минздрава России (Москва, Россия)
[2] ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» (Санкт-Петербург, Россия)
[3] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», Минздрава России (Москва, Россия)
[4] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ» (Москва, Россия)
[5] ООО «Крафт» (Санкт-Петербург, Росси)

METABIOTICS — NOVEL TECHNOLOGY OF PROTECTIVE AND TREATMENT OF DISEASES ASSOCIATED WITH MICROECOLOGICAL IMBALANCE IN HUMAN BEING

Shenderov B. A.[1], Tkachenko E. I.[2], Lazebnik L. B.[3], Ardatskaya M. D.[4], Sinitsa A. V.[5], Zakharchenko M. M.[5]
[1] Centrum of Strategic Investigations, Ministry of Health (Moscow, Russia)
[2] SM Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
[3] AI Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Ministry of Health (Moscow, Russia)
[4] Central State Medical Academy (Moscow, Russia)
[5] Kraft LLC (St. Petersburg, Russia)

Для цитирования: Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Ардатская М. Д., Синица А. В., Захарченко М. М. Метабиотики — новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микроэкологическими нарушениями в организме человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Shenderov B. A., Tkachenko E. I., Lazebnik L. B., Ardatskaya M. D., Sinitsa A. V., Zakharchenko M. M. Metabiotics — novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Резюме

Захарченко Михаил Михайлович
Zakharchenko Mikhail M.
m.zaharchenko@kkraft.ru
box@kkraft.ru

Взаимодействие между организмом и его симбиотической микробиотой связано с низкомолекулярными микробными соединениями, способными активировать, ингибировать, модифицировать процессы, функции и реакции различных органов и тканей. Дефицит или нарушение их состава приводит к дисбалансу митохондриальных, микробных и клеточных метаболитов, что может явиться фактором риска метаболических заболеваний. Наиболее распространенным приемом сохранения и восстановления микробиоценозов человека являются пробиотики и пребиотики. К сожалению, благоприятные эффекты пробиотиков, изготовленных на основе живых микроорганизмов, часто кратковременны, неопределенные или отсутствуют полностью; традиционные пробиотики могут также вызывать различные побочные эффекты при их применении. В последние годы в качестве новых приемов поддержания и восстановления микробной экологии человека начинают использовать метабиотики (*М*). *М* являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической микробиоты. *М* могут выступать как самостоятельные средства, так и в качестве обогащающих добавок функциональных продуктов питания. Последующие генерации полусинтетических, синтетических и гибридных *М* могут стать аналогами или улучшенными копиями природных микробных низкомолекулярных соединений.

Ключевые слова пробиотические микроорганизмы, низкомолекулярные биоактивные молекулы, микробные структурные компоненты, метаболиты, сигнальные молекулы, простые и сложные гибридные метабиотики

Summary

The human symbiotic microbiota produces various bio-active molecules having chemical and functional similarity to dietary nutrients and /or endogenous compounds. Various factors and agents cause the imbalance of host/microbial dialogue. Currently for conservation and restoration of human microbial community various probiotics and prebiotics are used. Unfortunately, probiotic effects are often short term or absent or uncertain; traditional probiotics may also have non-desirable side effects in the application. For these reasons, the search for microbial molecule modifiers of host/microbe axis is emerging, especially with regard to personal medicine. These compounds have been named metabiotics (*M*). *M* are structural components of known probiotic microorganisms and/or their metabolites and/or signaling molecules that can restoring shortages and disruption of the balance of mitochondrial, microbial or cellular LMW substances with increased health effectiveness. They have some advantages (certain chemical structure, well dosed, safety, long shelf-life) in optimizing host gene expression, epigenetic, energetic, metabolic, immune, informational, regulatory, transport, neuro-hormonal and/or behavioral responses associated with the symbiotic microbiota. *M* can act as independent means or as enriching additives in functional foods. Simple microbial molecules can also be used in constructing hybrid *M* containing multiple metabolites and structural components separately or in combination with herbal compounds. Special attention should be paid to the design of *M* with specific targets in the host. Further investigations will clarify what natural microbial or artificial (semi-synthetic, synthetic, hybolite) pan- or selective *M* may affect host functions, biochemical and signal processes.

Key words: microbe/host cross talk, probiotic microorganisms, bioactive molecules, microbial structural components, metabolites, signaling molecules, simple and complex hybrid metabiotics

Симбиотическая микробиота человека и ее функции

Организм человека – сложнейший «суперорганизм», симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, включая архибактерии и вирусы. Метагеном» этого суперорганизма состоит из генов собственно *Homo sapiens* и генов (микробиом), присутствующих в геномах микроорганизмов, колонизирующих его тело [1–4]. С химической точки зрения «суперорганизм» человека состоит из 2,5 миллионов различных молекул, включая около 1 миллиона различных белков, 300 тысяч различных липидов и сотен тысяч других простых и сложных соединений [5]. Человек в большей степени сообщество прокариотических, чем эукариотических клеток.

Количество видов эукариотических клеток в тканях и органах человека не многим более 200; общее содержание этих клеток в пределах 5–10 триллионов. Видовое содержание бактерий, населяющих организм человека, достигает 10 тысяч, штаммов – до 50 тысяч; общее количество бактерий находится в пределах сотен триллионов, а с вирусами- превышает квадриллион (табл. 1). Количество генов в хромосомах человека разным сведениям колеблется от 20500 до 25000; микрогеном бактерий включает до 10 миллионов генов. Замена всех эукариотических клеток требует не менее 20–25 лет; за это время все симбиотические микроорганизмы заменяются не менее пяти-шести раз. 80% всей энергии у человека образуется в митохондриях эукариотических клеток; 20% всей энергии дают кишечные микроорганизмы. 90% энергии требуемой для функционирования клеток пищеварительного тракта, дают именно кишечные бактерии [3, 6–16].

Таблица 1.
Состав микробиома пищеварительного тракта здоровых людей

Phylum	*Genera*
Firmicutes	*Blautia, Butyrivibrio, Clostridium, Coprococcus, Dorea, Eubacterium, Faecalibacterium, Roseburia, Ruminococcus, Subdoligranulum; Bacillus, Lactobacillus, Streptococcus*
Bacteroides	*Bacteroides, Prevotella, Aliistipes*
Actinobacteria	*Bifidobacterium, Collinsella*
Fusobacteria	*Fusobacterium*
Proteobacteria	*Desulfovibrio, Bilophila, Esherichia*
Verrucomicrobia	*Akkermansia*
Melainabacteria	*Cyanobacteria*
Euryarchaeota	*Methanobacteriales, Metanomassiliicoccales*
Fungi	*Saccharomyces, Candida, Cladosporum*
Viruses	*Eukaryotic viruses, Bacteriophages*

Более 95% прокариотических организмов – облигатные анаэробы; лишь представители 700–1000 видов бактерий могут быть культивированы на искусственных питательных средах. Доминируют представители филов *Bacteroides* и *Firmicutes*, за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Archea*. Соотношение между этими филами меняется на протяжении жизни. Например, у детей первого года, взрослых и лиц старше 75 лет соотношение представителей *Firmicutes* к *Bacteroidetes*

составляет 0.4, 10.9 и 0.6 соответственно. Представители 14 родов кишечных микроорганизмов (*core microbiota*) обнаруживается у большинства из 4000 обследованных жителей Западной и Восточной Европы; при этом представители 664 других родов слабо идентифицированы и выявляются с различной частотой встречаемостью у взрослых людей [12]. В кишечнике присутствует также более 1200 видов вирусов. Все большее внимания при исследовании микробиома человека в последние годы начинают уделять также грибам, простейшим и гельминтам [14]. Видовой состав у конкретного человека индивидуален на видовом и штаммовом уровнях (различия между штаммами могут достигать 25% и более их генома). Содержание бактерий (КОЕ/г) и количество видов в толстом кишечнике между отдельными индивидуумами может различаться в 12–2200 раз. По соотношению *Bacteroides, Prevotella* и *Ruminococcus* большинство людей делят на три «энтеротипа». Фекальные бактерии по жизнеспособности различаются: 30% – мертвые; 50% – живые и 20% – поврежденные. Главные функции симбиотической микробиоты, схожие с таковыми взрослого человека, формируются к двум-трем годам жизни, достигая полного своего развития к 12–14 годам. Метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции индигенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание микроорганизмов тех или иных видов. Симбиотическая микробиота человека участвует в его многочисленных функциях, биохимических и сигнальных реакциях (морфокинетическое действие, регулирует газовый состав полостей и водно-солевой обмен, в метаболизме белков, жиров и углеводов; обеспечивает клетки и ткани энергией, продуцирует низко-молекулярные соединения различной химической природы, стабилизирует метагеном, регулирует запрограммированную гибель эукариотических клеток (апоптоз), репликацию и фенотипическую экспрессию генов, эпигеномные и пост-трансляционные реакции прокариотических и эукариотических клеток, рециркуляцию желчных кислот и других макромолекул, участвует в мутагенной/антимутагенной и оксидантно/антиоксидантной активности, принимает участие в иммунной и детоксикационной функциях, в поведенческих реакциях, в обмене информации между прокариотическими и/или эукариотическими клетками хозяина, является хранилищем генетического материала, участвует в этиопатогенезе заболеваний и т.д.) [3, 5, 6–8, 11,12, 15–17].

Согласно современным данным суточные потребности человека достигают 20000 макро- и микронутриентов. Современный пищевой рацион не может обеспечить поступление и половины этого количества. Кишечная микробиота перерабатывая эндогенные источники, возвращает все необходимые компоненты. Именно благодаря этой ежедневной рециркуляции частично или полностью покрывается хронический дефицит многих важнейших нутриентов. До 500 г пищевых и эндогенных субстратов ежедневно подвергаются микробной метаболизации в пищеварительном тракте человека. **Кишечные бактерии способны расщеплять многие растительные компоненты, поступающие с пищей (полифенолы, полисахариды, олигосахариды и т.д.), до биологически активных молекул, которые активно участвуют в различных функциях и реакциях человека** [8, 16]. Количество макро- и микроэлементов (мг/кг), присутствующих в сырой биомассе фекальных микроорганизмов взрослых людей, в 5–50 раз превышает суточную их потребность [18].

Биологическая роль низкомолекулярных микробных соединений при взаимодействии хозяина и его симбиотической микробиоты

Следует помнить, что ни гены микроорганизмов, ни их видовая принадлежность не отвечают за негативные и позитивные эффекты микроорганизмов; это делают различные низкомолекулярные продукты микробного происхождения. Симбиотические микроорганизмы, постоянно присутствующие в организме взрослых людей, образуют более 25 тысяч различных соединений с биологической и фармакологической активностью: антимикробные соединения, лактоны, пептидные феромоны, фураноны, белки, АТФ, короткоцепочечные и другие органические кислоты, различные белки, пептиды и аминокислоты, нейротрансмиттеры, полисахариды, олигосахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, мурамилдипептиды, гликопептиды, липополисахариды, фосфолипиды, лектины, биосурфактаны, пигменты, простейшие газовые микробные метаболиты (H2, *CH4, H2S, NO, CO,* CO2), нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, нуклеозиды, витамины, амины, полиамины и многие другие. За миллионы лет эволюции человек отбирал из природы представителей таких видов симбиотических микроорганизмов, которые по своим физико-химическим и биологическим характеристикам (валентности, изотопному состоянию, структурной (α-, β-, γ-), стереоизомерной (*L-, D-)* форме молекулы, растворимости, дисперсности, состоянию окисления, периоду полувыведения, безопасности в определенной дозе, длительности применения и другим параметрам) наиболее соответствуют здоровому организму [3, 5–8, 11, 16, 17, 19, 20]. Недавние исследования метаболомного генома более 700 различных представителей кишечной микробиоты, позволил выявить у них гены, кодирующие более 3200 уникальных химических реакций [16]. Микробные молекулы кишечника взаимодействуют с рецепторами эпителиальных клеток (на поверхности, на мембранах, в цитоплазме, митохондриях и в ядре), вызывают в них быструю и соответствующую реакцию через индукцию в них различных генов, поддерживают стабильность генома и микрогенома, модулируют эпигеномную программу развития и ее реализацию, регулируют экспрессию генов и пост-трансляционную модификацию белков, обеспечивают внутри- и межклеточный информационный обмен. Молекулы индигенной микробиоты вызывают как локальные, так и системные эффекты путем поставки организму пищевых субстратов, кофакторов, а также через нейроэндокринные, иммунные, метаболические

и эпигенетические механизмы [8, 19–27]. Существует значительное химическое и функциональное сходство между широким спектром низкомолекулярных соединений эндогенного, пищевого и микробного происхождения. Это позволяет рассматривать подобные соединения как субстраты, ко-субстраты и ферменты, участвующие в энергетических, пластических и транспортных процессах, как регуляторы эпигенетических, метаболических, иммунных, гормональных и нервных реакций; как сигнальные молекулы, обеспечивающие информационное взаимодействие прокариотических и эукариотических клеток, а также между хозяином и его симбиотической микробиотой [3, 5, 21, 28, 29]. Низкомолекулярные соединения микробного происхождения всегда присутствуют в биологических жидкостях здорового и больного человека; они активируют, ингибируют или индифферентны в отношении различных клеток. У здоровых людей главным источником этих микробных биоактивных молекул являются симбиотические микроорганизмы кишечника. Нарушение гомеостаза этих молекул служит фактором риска различных заболеваний, в том числе и преждевременного старения [7, 30].

Дисбаланс микробной экологии человека, хронические заболевания, связанные с ними и традиционные приемы коррекции микроэкологических нарушений

Согласно последним данным вариабельность микробиома человека лишь на 10% связана с генетическими особенностями индивидуума; различия микробиома между отдельными лицами преимущественны связаны с воздействиями на него различных эндогенных и экзогенными факторами. Среди последних одним из наиболее существенных является диета человека [6, 12, 13, 15] (табл. 2). Из 69 исследованных факторов, наибольшую роль в модификации состава кишечной микробиоты оказывают различные лекарственные препараты (более 10% вариаций) [12]. Возникающий дисбалансы симбиотической микробиоты может явиться фактором риска многих метаболических заболеваний [3, 12,14–16, 21, 31, 32] (табл. 3).

Для восстановления микроэкологических нарушений на коже и слизистых человека были предложены и интенсивно используются многочисленные неспецифические и целевые приемы коррекции микробной экологии, прежде всего, направленные на поддержание и восстановления симбиотической микробиоты пищеварительного тракта. Среди неспецифических приемов коррекции микробной экологии пищеварительного тракта находят применение функциональные продукты питания, восстанавливающие нутритивный статус человека, оптимизация pH

Таблица 2.
Факторы и агенты, вызывающие дисбаланс микробной экологии человека

- Возраст старше 60–75 лет;
- антибиотики и антисептические агенты;
- лекарственные средства (*противоопухолевые, антигистаминные, антидепрессанты и др.*);
- голодание, диеты с повышенным содержанием сахаров, жиров или низким содержанием пищевых волокон;
- соли тяжелых металлов, повышенное потребление алкоголя;
- технологические пищевые добавки (*например, эмульгаторы карбометилцеллюлоза, полисорбат – 80*);
- некоторые индустриальные загрязнители окружающей среды;
- пестициды, радиация;
- другие стрессовые ситуации (*космические полеты, длительная биоизоляция, смена географии местожительства, операционные вмешательства, бактериальные и вирусные инфекции и т.д.*).

Таблица 3.
Хронические заболевания, связанные с дисбалансом микробной экологии

- Нейродегенеративные заболевания (*болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Huntington's, боковой амиотрофический склероз, Friedreich's атаксия*);
- метаболический синдром (*атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, подагра*);
- аутоиммунные заболевания (*рассеянный склероз, диабет 1-го типа, systemic lupus erythematosis*);
- поведенческие и психические заболевания (*аутизм, шизофрения, синдром хронической усталости*);
- заболевания опорно-двигательного аппарата (*фибромиалгия, гипертрофия/атрофия скелетной мускулатуры*);
- злокачественные новообразования;
- хронические воспалительные заболевания пищеварительного тракта (*язвенный колит, болезнь Крона*);
- оппортунистические инфекции; вагинозы;
- преждевременное старение.

Таблица 4.
Некоторые экологические и социальные последствия нарушений микробной экологии человека [3, 6].

- Распространение лекарственно-резистентных микроорганизмов
- Снижение эффективности химиотерапии и химиопрофилактики; увеличение стоимости лечения многих заболеваний
- Селекция штаммов микроорганизмов с атипическими биологическими характеристиками
- Формирование новых нетрадиционных микробных ассоциаций
- Изменение фармакокинетики и биотрансформации лекарственных препаратов и пищевых нутриентов
- Изменение этиологической структуры инфекционных заболеваний
- Расширение спектра заболеваний, связанных с микробным фактором
- Увеличение числа лиц со сниженной резистентностью к инфекционным агентам
- Увеличение числа лиц с измененными психоповеденческими реакциями

Таблица 5.
Некоторые недостатки традиционных пробиотиков, приготовленных на основе живых микроорганизмов

- Невозможность четко определить оптимальное количество бактерий для оказания пробиотического эффекта;
- отсутствуют точных знания о механизмах и всех мишенях эффекта пробиотиков;
- у большинства известных пробиотиков заявленный позитивный эффект кратковременен, отсутствует или не ясно выражен;
- не все пробиотики являются полностью безопасными для человека даже, если они принадлежат к *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* видам. Ситуация становится еще более сложной, если пробиотические штаммы принадлежат к *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Bacteroides* или другим родам. Пробиотические бактерии могут вызывать оппортунистические инфекции, аллергические осложнения, аутоиммунные нарушения, способствовать аггрегации тромбоцитов, вызывать микроэкологические нарушения в пищеварительном тракте, модифицировать экспрессию генов в симбиотических бактериях и эукариотических клетках, участвовать в горизонтальном переносе генов антибиотикорезистентности, традиционных и новых факторов патогенности (*гемолиз, D-галактоза, ДНК-метилтрансферазы, сиртуины, глюкоронидаза, ацетоальдегид, pks-гены и т.д.*).

и окислительно-восстановительного потенциала в пищеварительном тракте путем назначения сорбентов, антиоксидантов, детоксицирующих агентов, назначение иммуностимуляторов различного генеза, повышающих выработку секреторных иммуноглобулинов, улучшающие другие механизмы местного и общего иммунитета, введение антиадгезивных антител и лектинов, блокирующих способность потенциальных патогенных микроорганизмов к адгезии, использование селективной деконтаминации специально подобранными неабсорбирующими антибиотиками, бактериофагами, антимикробными пептидами и другими соединениями [5, 7, 11, 33]. Для сохранения и восстановления микробной экологии в медицинской практике также используются разнообразные по составу и механизму действия пробиотики, симбиотики, пребиотики, синбиотики, комбиотики, генно-инженерные пробиотики, трансплантация фекального содержимого [3, 5, 7, 11, 20, 33, 34]. В 2010 году мировой рынок таких микроэкологических средств оценивался в 22.6 миллиардов $США; в 2015 году – 28.8 миллиардов $США; с перспективой увеличения к 2018 г до 45 миллиардов $США [35]. К сожалению, благоприятные эффекты пробиотиков, изготовленных на основе живых микроорганизмов, часто кратковременны, неопределенные или отсутствуют полностью; традиционные пробиотики могут также вызывать различные побочные эффекты при их применении (табл. 4) [5, 8, 19, 28, 29].

В 2012 году *European Safety Authority (EFSA)* на этикетках продуктов, содержащих живые пробиотические микроорганизмы, не рекомендуется использовать обозначения о каких-либо позитивных медицинских эффектов от их применения; по мнению экспертов *EFSA* у традиционных пробиотиков отсутствуют реальные объективные доказательства их воздействия на здоровье и хорошее самочувствие, а также из-за роста числа наблюдений о наличие у таких пробиотиков побочных эффектов при их использовании [36]. Схожий запрет в 2014 году принят и *Food & Drug Administration* США [372014].

В последние годы для поддержания и восстановления микробной экологии человека ускоренно начинают внедрять разнообразные низкомолекулярные соединения микробного происхождения, получившие в научной литературе название **метабиотики** [3, 6, 19, 20, 28, 29] или метаболитные пробиотики [38, 39], постбиотики [40], биологические лекарства [41], фармабиотики [42]. Метабиотики (М) представляют собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболиты, и/или сигнальные молекул с известной химической структурой, которые способны оптимизировать физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные, иммунные, нейрогормональные, и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической

Таблица 6.
Некоторые новые мишени и подходы к конструированию метабиотиков целевого назначения

- модулирующие *Quorum sensing* регуляцию (*QS-метабиотики*);
- модифицирующие иммунный (*иммунно-метабиотики*), антиоксидантный (*антиокси-метабиотики*), нейро-психический (*психо-метабиотики*) статусы;
- модуляторы энергетического обмена в митохондриях и кишечной микробиоте (*энерго-метабиотики*);
- модуляторы эпигеномной регуляции фенотипической экспрессии генов и пост-трансляционных эффектов (*эпигено-метабиотики*);
- модуляторы внутриклеточного информационного обмена, в популяциях прокариотических, эукариотических клеток и между бактериями и клетками хозяина (*инфор-метабиотики*);
- модуляторы, поддерживающие стабильность генома и микробиома, предотвращающие новообразования толстого кишечника и кожи и другие мишени.

Таблица 7.
Микробные низкомолекулярные соединения, способные регулировать *Quorum sensing* (*QS*), как основа потенциальных *QS-метабиотиков* [19, 43, 44]

- Ингибиторы белкового синтеза (*например, антибиотики, подавляющие синтез белка на рибосомальном уровне; различные микробные пептиды*);
- антагонисты рецепторно-лигандных взаимоотношений (*например, микробные трансизомеры жирных кислот; бактериоцины*);
- ингибиторы Ацил-HL сигналинг (*например, микробные галогенированные фураноны*);
- ингибиторы гистидин-киназы;
- энзимы, деградирующие QS-аутоиндукторы (*например, микробные ацилазы, лактоназы, специфические протеазы, схожие с серпинами бифидобактерий*);
- синтетические аналоги микробных аутоиндукторов, имитирующих сигнальные молекулы;
- микронутриенты микробной, растительной или животной природы, интерферирующие регуляцию работы QS (*например, пептиды, лактоны, лектины, полифенолы*).

Таблица 8.
Низкомолекулярные антимикробные соединения и эффекторные структурные компоненты, связанные с пробиотическими (симбиотическими) микроорганизмами, как основа потенциальных *иммунно-метабиотиков* [13, 14, 45–48]

- Антимикробный эффект (*молочная, уксусная, пропионовая, масляная, бензойная, другие органические кислоты, перекись водорода, диоксид углерода, оксид азота, диацетил, бактериоцины, микроцины, бактериоцин- схожие антибиотики, дефензин-схожие пептиды, энзимы с антимикробными эффектами (лизоцим), биосурфактаны, полиамины, лектины и др.*);
- структурные компоненты (*поверхностные S-белки фимбрий, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, экзополисахариды, LPS, нуклеиновые кислоты и др.*) и метаболиты (*различные пептиды, белки, ДНК, богатые CpG локусами, КЦЖК, гомосериновые лактоны, допамин, серотонин, метаболиты гистамина и триптофана и др.*) пробиотических микроорганизмов имеют специфические рецепторы и мишени в различных звеньях и клетках иммунной системы.

Таблица 9.
Модуляторы энергетического обмена в митохондриях и кишечной микробиоте, как основа потенциальных *энерго-метабиотиков* [21, 49, 50]

Энергетические процессы в митохондриях и их функциональных аналогах (*внутренние мембраны*) у бактерий нуждаются во множества ферментов, кофакторов:

- витамины (*B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, K1, K2*);
- не-витаминовые субстраты (*NAD, NADH, NADP+, NADPH, ATF, цитидин трифосфат, S-аденозил метионин, 3'фосфоаденозин-5'-фосфосульфат, глютатион, Коэнзим B, Коэнзим M, Коэнзим Q10, Кофактор F-430, гем, альфа-липоевая кислота, метанофуран, молибдоптерин/молибден кофактор, пирролохинолин хинон, тетрагидробиоптерин, тетрагидрометаноптерин*);
- минералы (*Ca, Cu, Fe++, Fe+++, Mg, Mn, Mo, Ni, Se, Zn*);
- аминокислоты (*аргинин, лизин, метионин, цистеин, β-аланин, серин, треонин, гистидин, триптофан, аспарагиновая кислота, карнитин*);
- органические кислоты, участников цикла Кребса;
- некоторые нуклеотиды (*например, пиримидин*), микроРНК и т.д.;
- комбинации перечисленных низкомолекулярных микробных и растительных соединений.

Таблица 10.
Антиоксидантная активность низкомолекулярных микробных соединений, как основа создания потенциальных *антиокси-метабиотиков* [51–55]

- связывание ионов металлов, участвующих в окислительных реакциях хозяина (*например, Fe2+, Cu2+*);
- микробные антиоксидантные энзимы (*супероксидные дисмутазы-Fe-SOD, Mn-SOD; каталаза и другие*);
- микробные структурные компоненты и метаболиты с антиоксидантным эффектом (*протеины, пептиды, полисахариды, глютатион, масляная кислота, фолат, витамин B12, тиамин*), снижающие окислительный стресс за счет прямого или косвенного увеличения синтеза антиоксидантных ферментов хозяина;
- микробные соединения, участвующие в регуляцию сигнальных антиоксидантных путей хозяина (*Nrf2-Keap1-ARER; NFкB, протеин киназы MAPK, PKS*), вовлекаемые в поддержание редокс-потенциал организма;
- микробные компоненты, модулирующие регуляцию клетками хозяина синтез окислительных свободных радикалов;
- микробные соединения (*например, органические кислоты, бактериоцины, биосурфактаны*), восстанавливающие кишечную микробиоту хозяина и, напротив, ингибирующие пролиферацию патогенных и оппортунистических микроорганизмов и связанных с ними кишечную эндотоксинемию, метаболические нарушения и оксидативный стресс.

Таблица 11.
Нейромодуляторные эффекты ингредиентов микробного происхождения, схожие по функциональной активности с таковыми людей и животных, как основа потенциальных *психо-метабиотиков* [26, 27, 48, 56, 57]

- Микробные гормоны и трансмиттеры (*серотонин, С-Дигидрооксифенилаланин (ДОПА), допамин / норадреналин, ацетилхолин, гистамин, триптамин*), участвующие в формировании пула этих соединений в организме человека;
- Аминокислоты (*аспартат, глютамат, глицин, таурин, триптофан*), Бутират, ацетат, пропионат, ГАБА, фенол и его производные, витамины B12, биотин, фолиевая, ниеотиновая, пантотеновая кислота, пиридоксин, рибофлавин, тиамин, выступающие в качестве ко-субстратов и ко-факторов синтеза нейрогормонов и нейротрансмиттеров или нейро-психических реакций;
- NO, CO, CO_2, H_2S, H_2, CH_4, NH_3 и другие образуемые в организме за счета микробной трансформации различных соединений и оказывающие свои эффекты через нейроэндокринные, иммунологические и биохимические реакции и модуляцию пост-трансляционной модификации белков, редокс-сигнализации и функционирования ионных каналов и молекул переносчиков.

(индигенной) микробиоты организма-хозяина. Метабиотики в сравнении с пробиотиками на основе живых организмов имеют более длительный период сохранности, четкие мишени приложения, их лучше дозировать, их безопасность лучше контролировать, они лучше абсорбируются, метаболизируются, распределяются по организму, тканям и органам, быстрее и в большей степени элиминируются из организма. Эффекты метабиотиков реализуются на различных уровнях макроорганизма: молекулярном (репликации генов и их экспрессии, транскрипции и трансляции генетической информации), клеточном (на поверхности и мембранах клеток, белковом и энергетическом биосинтезе в митохондриях и рибосомах), внутри гиалоплазме клеток (месте локализации ядра, органов и включений), в межклеточном матриксе, в тканях, органах, физиологических системах и в целом организме [6; 19, 20, 28, 29]. Среди наиболее известных, клинически используемых в России и мире метабиотиков, следует назвать Хилак-Форте, Бактистатин, Хелинорм, Актофлор С, Дайго (Daigo), Закофальк, *L. casei* полисахарид-гликопептид с гипотензивным эффектом, *L. helveticus* трипептид с гипотензивным эффектом, *E-coli*- гликопротеин с аноректической активностью и некоторые другие [5, 8, 28, 32, 33]. Новые перспективные направления в области создания метабиотиков адресного назначения представлены в табл. 6

В таблицах 7–10 приведены некоторые конкретные подходы к использованию низкомолекулярных микробных молекул для конструирования и производства принципиально новых метабиотиков в профилактику и лечение широко распространенных заболеваний, ассоциированных с микроэкологическим дисбалансом человека. Реализация этих подходов позволит максимально быстро и эффективно использовать биотехнологический потенциал основных представителей симбиотической микробиоты человека в создание адресных метабиотиков.

Заключение

В настоящее время накоплен огромный научный потенциал понимания роли микробиома в персонализированной медицине. Достигнуты большие успехи в характеристике микроорганизмов, населяющих организм человека, в деталях с применением последних молекулярных приемов секвенирования исследованы все их генетические элементы, установлена важность микробиома в патогенезе, фенотипе, прогнозе многих заболеваний. Различные микроэкологические технологии поддержания и восстановления микробной экологии человека позволяют снижать риск развития

Таблица 12.
Модуляция эпигенетической регуляции экспрессии генов хозяина, как мишень для селекции потенциальных *эпигено-метабиотиков* [49, 58]

- Микробные субстраты, ко-факторы, вмешивающие в эпигенетическую регуляцию (*ферменты, органические кислоты и аминокислоты, витамины, лектины, другие ко-энзимы*);
- микробные ингибиторы и активаторы эпигенетического сигналинга общего назначения (*летучие жирные кислоты, газообразные молекулы, лектины*);
- микробные активаторы и ингибиторы специфически воздействующие на конкретных ферментных участников эпигенетических машин (*метилтрансфераз, демитилаз, ацетилтрансфераз, сиртуинов, рибозилтрансфераз, гидролаз, фосфотрансфераз, киназ, Bir A лигазы, синтетаз, нуклеаз, ДНК и РНК лигаз (бутират, микробные дериваты растительных полифенолов)*);
- микробные антагонисты рецептор-лиганд взаимоотношений (*транс-изомеры жирных кислот, L-изомеры углеводов, D-изомеры аминокислот, лектины*);
- микробные протеазы, деградирующие ферменты, эффекторы или рецепторы, вовлекаемые в эпигенетические процессы (*ацилазы, лактоназы, серпины бифидобактерий*);
- полу- или полностью синтетические аналоги различных модификаторов эпигенетических механизмов.

Таблица 13.
Примеры сложных гибридных метаболитов (гиболиты, *hibolites*) с целевыми эффектами на организм человека [8, 59, 60]

- Искусственно сконструированный гиболит на основе микробного кардиолипина (*фосфолипид бактериальной мембраны*) и бактериального транспортного белка (*флотилина-1*), регулирующий нормализацию работы мембранных канальцев клеток человека;
- сложный гиболит на основе микробных D-изомеров лейцина, метионина, тирозина и триптофана, изолированных из *B. subtilis*, ингибирующий формирование биопленок стафилококков и синегнойной палочки;
- комплексный гиболит на основе серина, треонина, саркозина и фосфохолина бактериального происхождения, обладающий потенциальным противораковым эффектом.

Для целевой доставки сложных гибридных метаболитов в клетки человека рекомендуется использовать экзосомы бактериальных или животных клеток или катионные липидные комплексы (*lipoplexes*).

ускоренного старения и хронических соматических (метаболических) заболеваний [3, 61]. В перспективе развитие микроэкологических приемов коррекции симбиотической микробиоты будет развиваться и усовершенствоваться (будут создаваться метабиотики на основе микробных низкомолекулярных соединений отдельно и в сочетании с различными растительными биофлавоноидами; получат развитие национальные криогеные банки микробиоценозов человека для долговременного сохранения его индивидуальной микробиоты, конструирования аутопробиотиков для персонального применения и осуществления микроэкологической инженерии; будут сконструированы пробиотики и метабиотики, изготовленные с использованием приемов синтетической биологии; возникнут и внедрены новые типы локальнодействующих антимикробных соединений: фагобиотики, бактериоцины, другие антимикробные пептиды, новые варианты антибиотиков и т.д.). Последующ генерации простых, сложных, полусинтетических и синтетических метабиотиков (по аналогии с антибиотиками) будут аналогами или улучшенными копиями природных низкомолекулярных соединений пробиотических микроорганизмов. Они еще в большей степени улучшат специфичность, эффективность и безопасность микроэкологических приемов профилактики и лечения заболеваний, связанных с дисбалансом симбиотической микробиоты млекопитающих. Эти метабиотики, смогут выступать, как самостоятельные средства или в качестве обогащающих добавок в функциональных продуктах питания, как часть композиции метапробиотиков, метааутопробиотиков, метапребиотиков, метасинбиотиков, синтетических метабиотиков, а также как лекарственные препараты и косметические средства [5, 8, 28, 29]. К сожалению, в настоящее время массовое создание и применение метабиотиков различного назначения в РФ ограничено, что обусловлено рядом объективных причин. Среди важнейших из них можно назвать разнообразие биологических и фармакологических эффектов и мишеней многих известных низкомолекулярных молекул микробного происхождения, отсутствие экономически обоснованных приемов промышленного выделения и оценки физико-химической структуры потенциальных метабиотиков, а также взаимодействие входящих в них биологически и фармакологически активных микробных соединений с другими молекулами пищевого и эндогенного происхождения, недостаточное использование в нашей стране ОМИК-технологий и гнотобиологических моделей для оценки безопасности и эффективности этого нового класса биологически активных добавок и фармакологических средств микробного происхождения, дефицит биотехнологических предприятий и профессионально грамотного в этой области персонала, отсутствие достаточного количества музеев микроорганизмов и микробиоценозов человеческого происхождения

и сохраняющегося в них микробного материала. Мы полагаем, что в России настала необходимость создать междисциплинарную программу «МЕТАБИОТИКИ – НОВАЯ НУТРИТИВНАЯ И МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ» активного долголетия и профилактики хронических соматических (метаболических) заболеваний», реализация которой позволит резко снизить риск и прогрессирование основных «болезней цивилизации». Она могла быть стать полезной, плодотворной и консолидирующей программой, способной активно вовлечь в нее широкий спектр российских ученых, биотехнологов и клиницистов различного профиля.

Литература | Reference

1. *Ugolev A. M.* Teoriya adekvatnogo pitaniya i Trofologiya- L. Nauka, 1991.– 372 s.
2. *Lederberg J.* Infectious history. Science 2000; 288: 287–289
3. *Tkachenko E. I.* Paradigma disbioza v sovremennoy gastroenterologii. Rol' mikrobioty v lechenii i profilaktike zabolevaniy v XXI veke. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 105(5):4–7
4. *Prescott SL.* History of medicine: Origin of the term microbiome and why it matterns. Human Microbiome Journal 2017; 4: 24–25
5. *Shenderov B. A., Sinitsa A. V., Zakharchenko M. M.* Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra. Sankt-Peterburg. OOO "Kraft", 2017.– 80 s.
6. *Shenderov B. A.* Modern condition and prospective host microecology investigations. Microb Ecol Health Dis 2007; 19: 145–149
7. *Shenderov B. A.* Mikrobnaya ekologiya cheloveka i yeye rol' v podderzhanii zdorov'ya. METAFORMOZY. 2014; № 5:72–80.
8. *Shenderov B. A.* Metabiotiki – novaya tekhnologiya profilaktiki zabolevaniy, svyazannykh s mikroekologicheskim disbalansom cheloveka. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny 2017; № 4: 40–49.
9. *Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S. et al.* An Integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol 2014; 32: 834–41
10. *Gaci N., mBorrel G., Tottey W., O'Toole PW, Brugere J-F.* Archaea and the human gut: New beginning of an old story. World Journal of Gastroenterology 2014; 20(43): 16062–16078
11. *Ardatskaya M. D., Bel'mer S. V., Dobritsa V. P., Zakharenko S. M., Lazebnik L. B., Minushkin O. N., Oreshko L. S, Sitkin S. I., Tkachenko E. I., Suvorov A. N., Khavkin A. I., Shenderov B. A.* Disbioz (disbakterioz) kishechnika: sovremennoye sostoyaniye problemy, kompleksnaya diagnostika i lechebnaya korrektsiya. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2015; 117 (5):13–50.
12. *Falony G., Joossens M., Viera-Silva S., Wang J., Darzi Y., Faust K., Kurilshikov A., Bonder M. J., Valles-Colomer M., Vandeputte D, Tito RY, Chaffron S., Rymenans L. et al.* Population-level analysis of gut microbiome variation. Science 2016; 352 (6285): 560–564; DOI: 10.1126/science.aad3503
13. *Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder M. J., Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T. et al.* Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. Science 2016; 352: 565–569
14. *Proal A. D., Lindseth I.A, Marshall T. G.* Microbe-Microbe and Host- Microbe Interactions Drive Microbiome Dysbiosis and Inflammatory Processes. Discovery Medicine 2017; 23(124): 51–60
15. *Blum HE.* The human microbiome. Advance in Medical Sciences 2017;62:414–20.http://dx.doi.org/10.1016/j.advms.2017.04.005
16. *Bik E. M., Ugalde J. A., Cousins J., Goddard A. D., Richman J., Apte Z. S.* Microbial biotransformations in the human distal gut. British J Pharmacology 2017. DOI:10.1111/bph.14085
17. *Sonnenburg JL, Backhed F.* Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. Nature 2016; 536: 56–64
18. *Badretdinova L. M., Batregdinova R. R., Shenderov B. A.* Sanatorno-kurortnoye lecheniye osteoartroza. Sovremennoye sostoyaniye i perspektivy. Yekaterinborg.: Izdatel'stvo AMB, 2012.– S. 99–117.
19. *Shenderov B. A.* Probiotic (symbiotic) bacterial languages 2011; 17: 490–495
20. *Shenderov BA.* PROBIOTICS AND FUNCTIONAL FOODS, in Food Engineering, [Eds. UNESCO-EOLSS Joint Committee], in Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS), Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [http://www.eols.net]. 2011; 33p.
21. *Shenderov BA, Midtvedt T.* Epigenomic programing: a future way to health? Microbial ecology in Health & Disease 2014, 25: 24145 – http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v25.24145
22. *Stilling, R.M., Dinan, T.G., Cryan, J. F.* Microbial genes, brain & behavior – epigenetic regulation of the gut-brain axis. Genes Brain Behav. 2014; 13 (1): 69–86. doi: 10.1111/gbb.12109.
23. *Galand, L.* The gut microbiome and the brain. J Med Food.– 2014.– Dec.– Vol. 17 (12): 1261–72.– doi: 10.1089/jmf.2014.7000.
24. *Sampson, T.R., Mazmanitan, S. K.* Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. Cell Host Microbe 2015; 17 (5): 565–576. doi: 0.1016/j.chom.2015.04.011.
25. *Paul B., Barnes S., S. Demark-Wahnefried S, Morrow C, Salvador C, Skibola C, Tollrfboll OT.* Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. Clinical Epigenetics 2015; 7.112. Doi:10.1186/s13148–015–0144–7
26. *Oleskin A. V., El'-Registan G.I., Shenderov B. A.* Mezhmikrobnyye khimicheskiye vzaimodeystviya i dialog mikrobiota-khozyain: rol' neyromediatorov. Mikrobiologiya 2016; 85(1): 1–24.
27. *Oleskin AV, Shenderov BA, Rogovsky VS.* Role of Neurochemicals in the Interaction between the Microbiota and the Immune and the Nervous System of the Host Organism. Probiotics and Antimicrobial Proteins, February 2017. DOI: 10.1007/s12602–017–9262–1
28. *Shenderov BA.* Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. Microb Ecol Health Dis 2013; 24: 20399-http:// dx.doi. org/10.3402/mehd.v24i0.20399
29. *Sharma M, Shukla G.* Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. Front Microbiol 7:1940. Doi: 10.3389/fmicb.2016.01940
30. *Beloborodova NV, Osipov GA.* Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in

microbes-host relationship. Microb Ecol Health Dis 2000; 12:12e21

31. *Nicolson G. L., Mattos de G.F., Settineri R., Costa C., Ellithorpe R., Rosenblatt S., Valle La J., Jimenez A., Ohta S.* Clinical effects of hydrogen administration: from animal and human diseases to exercise medicine. Intern J Clin Medicine 2016; 7: 32–76. doi.org/10.4236/ijcm.2016.71005.
32. *Lazebnik L. B., Konev Yu. V.* Mikrobiota tolstoy kishki i sostavlyayushchiye metabolicheskogo sindroma // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.– 2014.– № 5.– S. 33–39.
33. *Ardatskaya M. D.* Probiotiki, prebiotiki i metabiotiki v korrektsii mikroekologicheskikh narusheniy kishechnika. Meditsinskiy Sovet 2015; № 3: 94–9.
34. *Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ. et al.* The nternational scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. Published online 14 Jun 2017. Doi: 10.1038/nrgast6ro. 2017.75
35. *Nguen H-T, Truong D-H, Kouhonde S, Ly S, Razafindralambo H, Delvigne F.* Biochemical engineering approaches for increasing viability and functionality of probiotic bacteria. Int J Mol Sci 2016 Jun 2; 17(6). pii: E867. Doi: 10.3390/ijms17060867
36. *Katan A.* Why the European Food Safety Authority was right to reject health claims or probiotics. Benefitial Microbes; 2012. 3(2): 85–89
37. *Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G, Merenstein D, Pot B, Morelli L. et al.* The International scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 11(8): 506–514. Doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
38. *Vakhitov T. Ya., Sitkin S. I.* Kontseptsiya superorganizma v biologii i meditsine. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2014; № 107 (7): 72–85.
39. *Vakhitov T. Yu., Petrov L. N., Bondarenko V. M.* Kontseptsiya probioticheskogo preparata, soderzhashchego original'nyye mikrobnyye metabolity ZHMEI 2005; № 5: 108–114.
40. *Neish AS.* Microbes in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology 2009; 136: 65–80
41. *Sonnenburg JL, Fischbach MA.* Community Health care: therapeutic opportunities in the human microbiome. Sci Transl Med 2011 Apr 13; 3(78): 78ps12. doi: 10.1126/scitranslmed. 3001626
42. *Caselli M, Vaira G, Calo G, Papini F, Holton J, Vaira D.* Structural bacterial molecules as potential candidates for an evolution of the classical concept of probiotics. Adv Nutr 2011; 2: 372–376
43. *Thompson J. A., Oliveira R. A., Djukovic A., Ubeda C., Xavier K. B.* Manipulation of the Quorum-Sensing Signal AI-2 Affects the Antibiotic-Treated Gut Microbiota. Cell Reports 2015; 10
44. *Verbeke F, De Craemer S, Debunne N, Janssens Y, Wynendaele E, Van de Wiele C, De Spiegeleer B.* Peptides as Quorum Sensing Molecules: Measurement Techniques and Obtained Levels In vitro and In vivo. Front. Neurosci. 2017;11:183. doi: 10.3389/fnins.2017.00183
45. *Kamada N, Nunez G.* Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. Gastroenterology 2014; 146(6): 1477–88
46. *Karczewski J, Poniedzialek B, Adamski Z, Rzymski P.* The effects of the microbiota on the host immune system. Autoimmunity 2014. DOI: 10.3109/08916934.2014.938322
47. *Blander J. M., Longman R. S., Iliev I. D., Sonnenberg G. F., Artis D.* Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. Nature Immunology 2017; 18(6): 851–860
48. *Lebeer S., Bron P. A., Marco ML., Van Pijkeren J-P., O'Conell Motherway M., Hill C., Pot B., Roos S., Klaenhammer T.* Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. Current Opinion in Biotechnology 2018; 49: 217–223
49. *Wallace DC.* The epigenome and the mitochondrion: bioenergetics and the environment. Gen Dev 2010; 24:1571–1573
50. *Wallace B. D., Redinbo MT.* The Human Microbiome is a Source of Therapeutic Drug Targets. Curr Opin Chem Biol 2013; 17(3):379–384. Doi:10.1016/j.cbpa.2013.04.011
51. *Gao D., Gao Z., Zhu G.* Antioxidant effects of Lactobacillus plantarum via activation of transcription factor Nrf2. Food Funct 2013; 4:982–989
52. *Mishra V, Shah C, Mokashe N, Chavan R, Yadav H, Prajapati J.* Probiotics as potential antioxidants: A systematic review. J. Agric Food Chem. 2015; 63: 3615–3626
53. *Prosekov A., Dyshlyuk L., Milentyeva I, Sukhish S, Babich O, Ivanova S, Pavskyi V., Shishin M., Matskova L.* Antioxidant, antimicrobial and antitumor activity of bacteria of the genus bifidobacterium, selected from the gastrointestinal tract of human. Integr Mol Med 2015; 2(5): 295–303
54. *Jones RM., Neish A. S.* Redox signaling mediated by the gut microbiota. Free Radical Biology and Medicine 2017; 105: 41–47 http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.495
55. *Wang Y., Wu Y., Wang Y., Xu H, Mei X, Yu D, Wang Y, Li W.* Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. Nutrients 2017; 9:521; doi: 10.3390/nu9050521
56. *Shenderov B. A.* Mikroekologicheskaya epigenetika stressa, zabolevaniy, zdorov'ya i dolgoletiya. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny 2016; № 1: 21–8.
57. *El Aidy S, Stilling R. M. Dinan T. G., Cryan J. T.* Microbiome to Brain: Unravelling the multidirectional axes of communication. Microbial Endocrinology: Interkingdom signaling in infectious disease and health. M. Lyte (ed). Advances in Experimental Medicine and Biology. Chapter 15. Springer International Publishing AG 2016: 301–336. Doi: 10.1007/978–3–319–20215_15
58. *Shenderov BA* (2016) The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. In: Nibali L, Henderson B (eds) The human microbiota and chronic disease: dysbiosis as a cause of human pathology. 1st ed, J. Wiley & Sons, pp.179–197
59. *Legent G, Norris V.* Hybolites: novel therapeutic toolsfor targeting hyperstructure in bacteria. Recent Pat on Antiinfect Drug Discov 2009; 4 (2): 90–5
60. *Norris V, Verrier C, Feuilloley M.* Hybolites Revisited. Recent Pat on Antiinfect Drug Discov 2016; 11 (1): 1–13. Send Orders for Reprints to reprints@ benyhamscience.ae
61. *Kashyap P. C., Chia N., Nelson H., Segal E., Elinav E.* Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. Mayo Clin Proc 2017; 92(12): 1855–1864. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.004

PANCREATIC CANCER RISK FACTORS: A SUMMARY REVIEW OF META-ANALYTICAL AND PROSPECTIVE COHORT STUDIES 1. COFFEE AND TEA CONSUMPTION

Grigorieva I. N.[1, 2]

[1] Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Federal State Budget Scientefic Institution The Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

[2] National Research State University (Novosibirsk, Russia)

ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР МЕТА-АНАЛИЗОВ И ПРОСПЕКТИВНЫХ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 1. ПОТРЕБЛЕНИЕ КОФЕ И ЧАЯ

Григорьева И. Н.[1, 2]

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (Новосибирск, Россия)

[2] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (Новосибирск, Россия)

For citation: Grigorieva I. N. Pancreatic cancer risk factors: a summary review of meta-analytical and prospective cohort studies. 1. Coffee and tea consumption. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Для цитирования: Григорьева И. Н. Факторы риска рака поджелудочной железы: обзор мета-анализов и проспективных когортных исследований. 1. Потребление кофе и чая. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

ЗДЕСЬ
БУДЕТ
ПЕРЕВОД
РЕГАЛИЙ
НА АНГЛИЙСКИЙ
ЯЗЫК

Grigorieva Irina N.
Григорьева
Ирина Николаевна
igrigorieva@ngs.ru

Григорьева Ирина Николаевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии; профессор кафедры терапии Центра постдипломного медицинского образования медицинского факультета Новосибирского национального исследовательского государственного университета

Summary

Pancreatic cancer (PC) is one of the top 5 causes of mortality from cancer. The role of dietary factors in the etiology of PC is unclear. We reviewed some meta-analytical or pooled reports dealing with the association between coffee (C) and tea (T) consumption and PC risk. C components can have anticarcinogenic effect: meta-analysis by Dong (2011) confirmed, that pooled relative risk (RR) of PC in high C lovers comparing with non/lowest C drinkers was 0.68 (95% CI 0.51–0.84). But in the "US NIH-AARP Diet and Health Study" (2015) after adjustment for smoking, PC risk were not significant: never C drinkers compared with C drinkers≥6 cups per day (cpd) HR1.24 (0.93–1.65). In the European Prospective Investigation (2013) neither C, nor T were also associated with PC risk, but the previous Italian multicenter study (1995) was demonstrated, that ingestion of >3 cpd lead to significantly increased PC risk (odds ratio (OR) 2.53; 1.53–4.18). A meta-analysis by Zeng (2014) indicate, that green T consumption >2 cpd (OR0.95, 0.85–1.06) was not associated with PC risk. However, the subgroup analysis of different countries in meta-analysis by Chen (2014) showed a statistical decrease in PC risk by high T consumption in a Chinese population (Risk ratio=0.76, 0.59–0.98). Nevertheless meta-analysis, pooled and case-control

studies are prone to some limitations (recall, selection bias) — different dietary patterns, adjustment for different confounders, etc. Further research is needed to clarify the biological mechanisms in the possible inverse relationship between C, T intake and PC risk.

Key words: pancreatic cancer, meta-analysis, prospective cohort studies, risk, coffee, tea

Резюме

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одной из пяти причин смертности от рака. Роль диетических факторов в этиологии РПЖ неясна. Мы рассмотрели некоторые мета-анализы, касающиеся взаимосвязи между потреблением кофе (К) и потреблением чая (Ч) и риском РПЖ. Компоненты К могут оказывать антиканцерогенное действие: мета-анализ Dong (2011) подтвердил, что объединенный относительный риск (RR) РПЖ у любителей К, сравниваемый с непьющими К, составлял 0,68 (95% ДИ 0,51–0,84). Но в исследовании «US NIH-AARP Diet and Health Study» (2015) после корректировки на курение риск РПЖ был незначимым: HR=1,24 (0,93–1,65) при сравнении непьющих К и потребителей К≥6 чашек в день (чвд). В Европейском проспективном исследовании (2013) ни К, ни Ч также не были связаны с риском РПЖ, но в предыдущем итальянском многоцентровом исследовании (1995) было показано, что потребление > 3 чвд приводит к значительному росту риска РПЖ (отношение шансов (OR) 2,53, 1,53–4,18). Мета-анализ Zeng (2014) показал, что потребление зеленого Ч> 2 чвд (OR0,95, 0,85–1,06) не связано с риском РПЖ. Несмотря на это, в мета-анализе Chen (2014) анализ подгрупп по разным странам показал, что в китайской популяции при высоком потреблении Ч достоверно снижался риск РПЖ (Risk ratio = 0,76, 0,59–0,98). Необходимо учитывать, что мета-анализы, исследования «случай-контроль» подвержены некоторым ограничениям: системные ошибки при опросе, создании выборки, например, разные диетические порции, корректировка по различным факторам и т.д. Требуются дальнейшие исследования для уточнения биологических механизмов возможной обратной зависимости между потреблением К, Ч и риском РПЖ.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, мета-анализы, проспективные когортные исследования, риск, кофе, чай

Pancreatic cancer (PC) is one of the most severe and treatment-refractory tumors and this disease occupies 4 place cause of worldwide cancer-related mortality with approximately 338,000 new cases diagnosed each year, accounting for 2.4% of all cancer cases [1]. PC is a quickly fatal disease: only 26% of patients survive 1-year post diagnosis and 6% survive 5 years [cite by 2]. Abdominal pains, jaundice, weight loss – main PC symptoms, are non-specific, and more than 50% of patients were diagnosed at a final stage of disease. Because of absence of high sensitive and specific tests to detect the initial cancer stages, restricted therapeutic options and fast progression, surgery was often not helpful; chemotherapy mainly used for palliative care [3]. Comprehension the etiology of PC important for identify high-risk categories of patients and to get better our possibility to detect any early biomarkers of disease. Although several risk factors associated with PC were studied, the causal factors for PC are far from clarification. PC risk factors comprise for <40% of all tumors [cite by 2]; so, endeavors to decoding of the environmental reasons of this cancer are advantageous to progress in the battle against PC.

Coffee is one of the most commonly used products, with a yearly average consumption of 1.1 kg per capita in the world, which comes round 4.5 kg in western countries [cite by 4]. in these latter days, coffee intake associated with risk reduction of some widespread diseases, including diabetes mellitus type 2, Parkinson's disease and liver cirrhosis [cite by 4]. Coffee consumption can have anticarcinogenic effect in some organs and systems. The components of coffee that deserve attention are caffeine (a purine alkaloid), kahweol (another diterpene), cafestol (a diterpene), and chlorogenic acid (a dietary phenol). Caffeine itself is a protective-affecting cell cycle, proliferation, and apoptosis [5].

671,080 individuals (1496 cancer events) included in meta-analysis by Dong J. (2011) [4]. Authors searched articles published in any language in the electronic databases MEDLINE (1966 to 2010), EMBASE (1985 to 2010), and Science Citation Index Expanded (1945 to 2010) using term "coffee" combined with "pancreatic cancer" or "pancreatic neoplasm" or "pancreatic carcinoma". Was shown, that in contrast with individuals who did not or rarely drank coffee per day, the pooled relative risk (RR) of PC was 0.82 (95% Confidence Interval (CI): 0.69–0.95) for regular coffee drinkers, 0.86 (0.76–0.96) for low to moderate coffee drinkers, and 0.68 (0.51–0.84) for high coffee lovers. The summary RR was 0.73 (95% CI: 0.63–0.84) for men and 0.82 (0.52–1.11) for women [4]. These data were also similar in researches from Europe, North America, and the Asia-Pacific region: the RR = 0.86 (95% CI: 0.50–1.22) taking into account the 4 studies performed in Europe, 0.81 (95% CI: 0.67–0.95) examining 6 studies from North America, and 0.76 (95% CI: 0.52–0.99) for the 4 Asian studies, but without significant differences by sex. In them authors confirm the conclusions about an inverse connection between coffee drinking and PC risk [4].

Opposite results on the relationship between coffee consumption and PC risk has been informed in both clinical and epidemiological studies. During the research "US NIH-AARP Diet and Health Study" (USA), over 4155 256 person-years of follow-up, 1541 incident first primary PC occurred [6]. After adjustment for tobacco smoking history, risk estimates for coffee drinking were not significant; compared with never coffee drinkers, the hazard ratios – HR (95% CI) were 1.05 (0.85–1.30), 1.06 (0.86–1.31), 1.03 (0.85–1.25), 1.00 (0.79–1.25), and 1.24 (0.93–1.65) for <1, 1, 2–3, 4–5, and ≥6 cups per day, respectively. In a prospective study the noted zero

association was consistent in all the investigated strata (sex, smoking status, coffee caffeination, and prevalent diabetes mellitus type 2) and did not detected any relationships between PC risk and coffee intake [6].

In the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort Study were included 477,312 participants without cancers who completed a dietary questionnaire and were followed up to determine PC incidence between 1992 and 2000 [7]. When divided into fourths, neither total intake of coffee (adjusted HR, 1.03; 95% CI, 0.83–1.27; high versus low intake), decaffeinated coffee (HR, 1.12; 95% CI, 0.76–1.63; high versus low intake), nor tea were associated with PC risk (HR, 1.22, 95% CI, 0.95–1.56; high versus low intake) [7].

In the prospective cohort analyses were included 60,041 Finnish men and women (age 26–74 years) without cancer history at baseline, they were prospectively followed up for onset of gastric and/or PC [8]. The multivariate-adjusted HR of PC incidence for high drinkers (≥ 10 cups of coffee per day) compared with nondrinkers were 0.75 (95% CI, 0.40–1.41) (P for trend = 0.19) and 0.82 (95% CI, 0.38–1.76) (P for trend = 0.95) for the men and women, respectively. Therefore, coffee consumption did not associate with PC risk [8].

In the Italy meta-analysis by Turati F. et al. (2012), included on 37 case-control and 17 cohort studies (10,594 cases), confirmed that coffee intake was not related to PC risk [9]. But the previous Italian multicenter study, performed by the Italian Pancreatic Cancer Study Group in 1995, was demonstrated, that ingestion of >3 coffee cups per day lead to significantly increased PC risk (odds ratio (OR) 2.53; 95% CI, 1.53–4.18) [10]. What is more in each sex group a significant dose-response association ($p < 0.001$) was detected, and this relationship between PC risk and coffee intake still held after controlling for main confounding factors (smoking or alcohol use). This research assumed a causal relationship between coffee consumption and PC risk [10]. Roasted coffee contains a complex mixture of >1000 chemicals. Maybe, since the 1995s, the composition of coffee has changed somewhat? In most meta-analysis did not provide information on coffee type, serving size, or brewing method.

A meta-analysis by Nie K. et al. (2016) of coffee use and PC risk in China, which include 20 prospective cohort studies, proves, that coffee consumption may weakly increase PC risk: RR1.06 (95% CI = 0.94–1.20) [11]. In the other China meta-analysis the overall RR for highest versus lowest coffee consumption was 0.75 (95% CI 0.63–0.86). Accordingly, a reduced PC risk was associated with high coffee consumption [12]. The interesting results of Japan meta-analysis (1996) formed a U-shaped curve of the dose-response relationship between coffee use and PC risk: it turned out that that small amount of coffee might prevent PC, whereas large amounts might cause PC [13].

In 2016 was carried out a meta-analysis of 105 prospective observational studies from major electronic databases (PubMed, The Cochrane Library, and EMBASE) on coffee and cancer incidence [14]. Authors reports, that coffee consumption was associated with significantly reduced risk of oral, pharynx (RR0.69), liver (RR0.46), colon (RR0.87), prostate (RR0.89), endometrial cancer (RR0,73) and melanoma (RR0.89) and increased lung cancer risk (RR2,18). No association was found between coffee intake and esophageal (RR0,86), stomach (RR1,15), PC (RR1,02), renal (RR0,79), breast (RR0,99), ovarian cancer (RR1,04) and lymphoma (RR1,23, in all cases p>0,05). Several theories have been proposed that try to explain this coffee effect. Coffee contains caffeine, which can prevent oxidative DNA damage, modify the apoptotic response and reverse the cell cycle checkpoint function, cafestol and kahweol were recognized as anticarcinogenic [cite by 14]. An anti-tumor effect was supported by Feng et al. (2005), in addition, they showed that chlorogenic acids can clear away reactive oxygen species [15]. In 2015, it was proved that caffeine suppresses the progression of hepatocellular carcinoma through the Akt signaling pathway [16]. Furthermore, Higdon J. V. et al. (2006) demonstrated that coffee use decreased the exposure of epithelial cells to carcinogens in the colon by increasing colonic motility [17]. In addition, coffee has been reported to reduce the synthesis and secretion of bile acids, potential promoters of colon carcinogenesis [cite by 14]. Coffee has been associated with the frequency and spectrum of K-ras mutation in tumors of pancreas [18]. Related this topic, we found interesting article about coffee intake and gene mutation in PC [19]. In case-case study PANKRAS II Study Group analyzed the association between coffee intake and cases with and without K-ras gene mutations in exocrine PC in Spain. Among regular coffee drinkers K-ras mutations were more common than among non-regular coffee drinkers (82.0% versus 55.6%, p=0.018). The OR, adjusted by age, sex, smoking and alcohol drinking was 5.41 (95% CI 1.64–17.78). Authors conclude that among non-regular coffee drinkers the K-ras gene may be activated less often than among regular drinkers in exocrine PC [19].

In general, investigations assessing coffee intake and PC risk have yielded mixed results, whereas findings for tea intake have mostly been zero [20]. As for the consumption of tea was proved, that a mixture of **green tea** catechins significantly inhibited viability, migration, expression of matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-2, aldehyde dehydrogenase 1 activity, colony and spheroid formation and induced apoptosis cancer stem cell [21]. Although the laboratory and animal studies demonstrate that green tea inhibits development and progression of PC, but data from epidemiologic studies about tea and cancer were inconsistent. Zhang Y. F. et al. (2015) studied 87 datasets (57 articles), which contained a total of 49,812 incident cases and suggested, that high tea consumption had no significant effect on the risk of gastric, rectal, colon, lung, pancreatic, liver, breast, prostate, ovarian, bladder cancers or gliomas, yet high tea consumption was associated with a reduced risk of oral cancer (risk ratio 0.72; 95% CI 0.54–0.95; P=0.021) [22]. A meta-analysis including 2.317 incident cases and 288.209 subjects indicate, that overall, neither high versus low green tea consumption (OR0.99, 95% CI 0.78–1.25), nor an enlargement in green tea intake >2 cups per day (OR0.95, 95% CI 0.85–1.06) was associated with PC risk [23]. In the other meta-analysis of PC risk and tea intake, includes 8 case-control studies and 6 cohort studies, the summary OR for high versus low tea intake was 0.95 (95% CI 0.84–1.08), so there was also not found any relation between tea consumption and PC risk [24], also, as in the meta-analysis by Bhoo-Pathy N. et al. [7], Turati F. et al. [9].

In the another larger Chinese meta-analysis a total of 14 studies were included (8078 PC patients, with a

total of 859783 patients) [25] pointed out that tea intake does not have a significant connection with PC risk (Risk ratio (RiR)=0.99, 95% CI: 0.89–1.11, P=0.9). However, the subgroup analysis of different countries showed a statistical decrease in PC risk by high consumption of tea in a Chinese population (RiR=0.76, 95% CI: 0.59–0.98, P=0.036). Similar results were found in the elderly (>60 years old) (RiR=0.76, 95% CI: 0.60–0.96, P=0.023) [25]. Despite the positive results in some prospective researches [26, 27], yet in large studies cumulative epidemiologic evidence suggests that green tea consumption is not associated with PC.

All epidemiologic study designs are subject to limitations and biases, including recall bias, social desirability bias, and selection bias, which affect the interpretation of reported results. For example, differential misclassification of beverages consumption and recall of dietary patterns between cases and controls could contribute to biased risk estimates [28]. Standard coffee cups are smaller in Europe or in Japan than in the USA, and the difference in the strength of the coffee brewed may compensate for the different serving size between countries [29]. It is probable that the results based on the adjustment for different confounders were different from those based on standardized adjustments [4]. However, it is necessary to continue researching of modifiable PC risk factors for its primary prevention, which involves the identification and eradication of carcinogenic factors.

References | Литература

1. *Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al.* GLOBOCAN2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. *Michaud D. S.* Role of bacterial infections in pancreatic cancer. //Carcinogenesis. 2013; 34(10): 2193–2197.
3. *Jemal A., Bray F., Center M., et al.* Global cancer statistics. // Cancer J. Clin. 2011;61:69–90.
4. *Dong J., Zou J., Yu X.* Coffee drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. //World J. Gastroenterol. 2011;17(9):1204–1210.
5. *Bode A. M., Dong Z.* The enigmatic effects of caffeine in cell cycle and cancer. //Cancer Lett. 2007; 247(1):26–39.
6. *Guertin K. A., Freedman N. D., Loftfield E., et al.* A prospective study of coffee intake and pancreatic cancer: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. // Br. J. Cancer. 2015;113(7):1081–1085.
7. *Bhoo-Pathy N., Uiterwaal C. S., Dik V. K., et al.* Intake of coffee, decaffeinated coffee, or tea does not affect risk for pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer Study. //Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013;11(11):1486–1492.
8. *Bidel S., Hu G., Jousilahti P., et al.* Coffee consumption and risk of gastric and pancreatic cancer – a prospective cohort study. //Int. J. Cancer. 2013;132(7): 1651–1659.
9. *Turati F., Galeone C., Edefonti V., et al.* A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. //Ann Oncol. 2012;23(2):311–318.
10. *Gullo L., Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., et al.* Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. // Pancreas. 1995;11(3):223–229.
11. *Nie K., Xing Z, Huang W, et al.* Coffee intake and risk of pancreatic cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. //Minerva Med. 2016;107(4): 270–278.
12. *Ran H. Q., Wang J. Z., Sun C. Q.* Coffee Consumption and Pancreatic Cancer Risk: An Update Meta-analysis of Cohort Studies. //Pak J. Med. Sci. 2016;32(1): 253–259.
13. *Nishi M., Ohba S., Hirata K. et al.* Dose-response relationship between coffee and the risk of pancreas cancer. // Jpn. J. Clin. Oncol. 1996;26(1):42–48.
14. *Wang A., Wang S., Zhu C., et al.* Coffee and cancer risk: A meta-analysis of prospective observational studies. // Sci. Rep. 2016; 6, 33711.
15. *Feng R., Lu Y., Bowman L. L., et al.* Inhibition of activator protein-1, NF-kappaB, and MAPKs and induction of phase 2 detoxifying enzyme activity by chlorogenic acid. // J. Biol. Chem. 2005; 280(30):27888–27895.
16. *Dong S., Kong J., Kong J., et al.* Low Concentration of Caffeine Inhibits the Progression of the Hepatocellular Carcinoma via Akt Signaling Pathway. //Anticancer Agents Med. Chem. 2015; 15(4):484–492.
17. *Higdon J. V., Frei B.* Coffee and health: a review of recent human research. //Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2006; 46(2):101–23.
18. *Li D., Jiao L.* Molecular epidemiology of pancreatic cancer. //Int. J. Gastrointest. Cancer. 2003;33(1):3–14.
19. *Porta M., Malats N., Guarner L., et al.* Association between coffee drinking and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. // J. Epidemiol. Community Health. 1999; 53(11): 702–709.
20. *Genkinger J. M., Li R., Spiegelman D., et al.* Coffee, tea, and sugar-sweetened carbonated soft drink intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. //Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2012;21(2):305–318.
21. *Appari M., Babu K. R., Kaczorowski A. et al.* Sulforaphane, quercetin and catechins complement each other in elimination of advanced pancreatic cancer by miR-let-7 induction and K-ras inhibition. //Int. J. Oncol. 2014;45(4):1391–400.
22. *Zhang Y. F., Xu Q., Lu J., et al.* Tea consumption and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. //Eur. J. Cancer Prev. 2015;24(4):353–362.
23. *Zeng J. L., Li Z. H., Wang Z. C., Zhang H. L.* Green tea consumption and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. // Nutrients. 2014;6(11):4640–4650.
24. *Chang B., Sang L., Wang Y., et al.* Consumption of tea and risk for pancreatic cancer: a meta-analysis of published epidemiological studies. //Nutr. Cancer. 2014;66(7):1109–1123.
25. *Chen K., Zhang Q., Peng M., et al.* Relationship between tea consumption and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on prospective cohort studies and case-control studies. // Eur. J. Cancer Prev. 2014;23(5):353–360.
26. *Shibata A., Mack T. M., Paganini-Hill A., et al.* A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. // Int. J. Cancer. 1994;58:46–49.
27. *Zatonski W., Boyle P., Przewozniak K., Maisonneuve P.* Cigarette smoking, alcohol, tea and coffee consumption and pancreas cancer risk: a case-control study from Opole, Poland. //Int. J. Cancer. 1993;53:601–607.
28. *Jansen R. J., Tan X–L., Petersen G. M.* Gene-by-Environment Interactions in Pancreatic Cancer: Implications for Prevention. //Yale J. Biol. Med. 2015; 88(2): 115–126.
29. *Bracken M. B., Triche E., Grosso L., et al.* Heterogeneity in assessing self-reports of caffeine exposure: implications for studies of health effects. //Epidemiology. 2002; 13(2):165–171.

ПАНКРЕАТИТ У БЕРЕМЕННЫХ

Еремина Е. Ю.
ФБГУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва» (Саранск, Россия)

PANCREATITIS IN PREGNANCY

Eremina E. Yu.
National Research Ogarev Mordovia State University (Saransk, Russia)

Для цитирования: Еремина Е. Ю. Панкреатит у беременных. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Eremina E. Yu. Pancreatitis in pregnancy. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Еремина Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», главный гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия

Eremina Elena Yur'evna — doctor of medical Sciences, Professor, head of Department of propedeutics of internal diseases National Research Mordovia State University

Еремина Елена Юрьевна
Eremina Elena Yu.
eeu61@mail.ru

Резюме

В статье представлены современные данные о распространенности, клинике, особенностях диагностики, дифференциальной диагностики и лечения панкреатита у беременных

Ключевые слова: панкреатит, диагностика, лечение, беременность

Summary

The article gives up-to-date information about the most frequent, clinical pictures, diagnostics methods, differential diagnostics and treatment pancreatitis during pregnancy

Key words: pancreatitis, diagnostics, treatment, pregnancy

Последнее десятилетие ознаменовалось значительным повышением интереса клиницистов и исследователей к проблеме соматической патологии у беременных. Профессиональными сообществами разрабатываются и публикуются методические указания, клинические рекомендации и клинические протоколы по прегравидарной подготовке и ведению беременности при наличии у женщин той или иной соматической патологии, по безопасной медикаментозной терапии для беременных, течения беременности, плода и новорожденного. Особого внимания заслуживают публикации, разработанные мультидисциплинарными коллективами авторов, непосредственно работающих с беременными.

Актуальность проблемы патологии органов пищеварительной системы у беременных обусловлена не только ее высокой распространенностью среди населения, в том числе среди женщин репродуктивного возраста, но и широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, позволяющих ранее бездетным семейным парам иметь детей, но сопровождающихся высокой медикаментозной нагрузкой на организм женщины. К сожалению, в современных условиях женщины даже при физиологически протекающей беременности нередко принимают множество лекарственных препаратов и БАДов для лечения и профилактики, как по рекомендации врача, так и самостоятельно, что не всегда оправдано и приравнивается к дефектам оказания медицинской помощи [1].

Во время беременности изменяется функционирование и повышается нагрузка на все органы пищеварительной системы. Особое значение это имеет для женщин, уже имеющих ту или иную патологию [2]. Наименее изученным представляется влияние беременности на функцию поджелудочной железы. Длительное время считалось, что панкреатиты у беременных встречаются не часто [3]. Однако распространенность панкреатита в популяции, как острого, так и хронического, прогрессивно растет во всем мире и во всех возрастных группах, сопровождаясь увеличением смертности от осложнений этого заболевания [3,4]. По данным A. R. Hart et al. (2009), показатели распространенности и летальности от панкреатита за последние 20 лет возросли втрое. Поэтому на сегодняшний день панкреатит во время беременности уже не является редкой проблемой. Тем более, что в России наблюдается рост заболеваемости панкреатитом

как среди взрослых, так и среди детей. Распространенность хронического панкреатита у детей составляет 9–25 случаев, у взрослых – 27–50 на 100000 населения [5]. Хронический панкреатит заметно «помолодел»: средний возраст на момент установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин [6], что, несомненно, требует уточнения данных по распространенности хронического панкреатита у беременных.

Основными причинами хронического панкреатита являются алкоголь, билиарная патология, нарушения питания, курение, гипертриглицеридемия, инфекции, вирусы, паразитарные инвазии, прием ряда лекарств, аутоиммунные процессы и наследственные факторы. В развитии заболевания имеют значение и множество других факторов – ожирение, нарушение кровообращения в непарных висцеральных артериях, заболевания печени, патология сфинктера Одди, дуоденальная гипертензия, травмы и операции на органах брюшной полости, эндоскопические манипуляции, в частности эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, токсические факторы в быту и на производстве, *Helicobacter pylori* и избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, врожденные аномалии поджелудочной железы, воспалительные заболевания кишечника и системные заболевания соединительной ткани [7]. В 20–30% случаев хронический панкреатит развивается вследствие перенесенного ранее острого панкреатита, не диагностируемого в 60% случаев [8]. Трансформация острого панкреатита в хронический подтверждается современными методами исследования, согласно которым через год после перенесенного острого панкреатита различные изменения со стороны поджелудочной железы выявляются более чем в 86% случаев [8].

Перечисленные причины развития хронического панкреатита в сочетании с улучшением возможностей его диагностики способствуют росту распространенности заболевания среди населения различных возрастных групп и обоих полов, в т.ч. и среди беременных [9]. Принимая во внимание тот факт, что возраст беременных (как первородящих, так и, тем более, повторнородящих) повышается, следует ожидать увеличения среди них распространенности различных вариантов панкреатита. Согласно зарубежным данным, ежегодная заболеваемость острым панкреатитом среди населения в целом составляет от 5 до 80 на 100000 человек, а время беременности примерно 1:1000–1:10000 [10–14]. По другим данным, распространенность панкреатита среди беременных составляет 1 на 3000–4000 женщин, в т.ч. в 88% регистрируется острый панкреатит и в 12% – обострение хронического панкреатита [4,15].

Встречающиеся различия данных по распространенности панкреатита у беременных обусловлены включением в анализируемые группы случаев как острого, так и хронического панкреатита [10,11], а в ряде случаев – панкреатита, развившегося в послеродовом периоде [16]. Ретроспективный анализ случаев острого панкреатита у 96 беременных, находившихся на лечении в Парклендской мемориальной больнице Юго-западного университета Техаса, за период 2000–2006 гг. [17], показал, что распространенность острого панкреатита у беременных составила 0,1% от общего количества родов (96232). Чаще он встречался у повторнородящих женщин с избыточной массой тела и наличием камней в желчном пузыре. Материнская смертность при остром панкреатите у беременных составила, по данным исследования, 0,97% (1 случай), частота серьезных осложнений – 3,9%. В 5,4% случаев отмечались повторные эпизоды острого панкреатита во время одной беременности и в 6,6% в первые 3 месяца после родоразрешения. Данное исследование продемонстрировало, что острый панкреатит не оказывает отрицательного влияния на плод, но способствует учащению неблагоприятных исходов беременности по сравнению с показателями среди беременных в целом. Самопроизвольный аборт (20%) и преждевременные роды (16%) регистрировались при развитии острого панкреатита в I триместре беременности. ДВС-синдром, приводящий к неблагоприятному исходу для женщины и плода, наблюдался в основном как осложнение панкреатита в III триместре.

Обычно панкреатит развивается во II и III триместрах, причем более 50% случаев острого панкреатита во время беременности диагностируются в III триместре [12,18]. Распространенность панкреатита увеличивается со сроком беременности, а также числом родов [19]. Чаще, в 63% случаев, панкреатит встречался у повторнородящих, среди которых в 36% случаев во время предыдущих беременностей отмечались рецидивы хронического панкреатита [19].

Среди установленных причин панкреатита у беременных наиболее распространен билиарнозависимый вариант (66% случаев острого панкреатита), обусловленный в большинстве случаев желчно-каменной болезнью и имеющий относительно более благоприятные исходы, по сравнению с другими этиопатогенетическими вариантами заболевания [15]. Максимальный риск развития панкреатита у беременных на фоне желчно-каменной болезни ассоциирован с наличием мелких желчных камней, блокирующих сфинктер Одди и/или панкреатический проток. Вместе с тем, следует учитывать, что во время беременности создаются условия не только для манифестирования уже имеющейся желчно-каменной болезни (в виде желчной колики или острого холецистита, требующего экстренного оперативного и интенсивного консервативного лечения), но и для дебюта данной патологии на фоне свойственных беременности нарушений моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, а также изменений физико-химических свойств желчи. Это во многом объясняет увеличение случаев панкреатита при повторных беременностях, а также у женщин, страдающих ожирением.

Во время беременности на фоне гормональных перестроек, наиболее выраженных во II и III триместрах, в печеночной желчи повышается содержание холестерина, по сравнению с желчными кислотами и фосфолипидами, что приводит к перенасыщению пузырной желчи холестерином и секвестрации желчных кислот в желчном пузыре и тонкой

кишке. Снижается энтеро-гепатическая циркуляция желчных кислот, уменьшается соотношение хенодезоксихолевой и холевой кислоты. Увеличение тощакового и постпрандиального содержимого желчного пузыря в сочетании с замедлением его опорожнения из-за снижения сократительной способности являются основой для формирования большого остаточного объема пересыщенной желчи в желчном пузыре. Все перечисленные изменения предрасполагают к осаждению холестерина в желчи и, в конечном итоге, образованию билиарного сладжа или камней [12]. К концу II триместра билиарный сладж развивается примерно у 30% женщин, у 12% беременных при УЗИ выявляются камни в желчном пузыре, причем у 30% из них развиваются приступы желчной колики. В этой связи не случайным представляется тот факт, что операция холецистэктомии является второй по частоте хирургической операцией во время беременности после аппендэктомии. Обострения желчно-каменной болезни у беременных чаще всего происходят во II триместре. Этот же период считается оптимальным для проведения холецистэктомии. После родов билиарный сладж исчезает у 60% женщин в течение 3 месяцев и у 96% – в течение 12 месяцев [20]. Мелкие камни у 30% женщин растворяются спонтанно в течение года. Несмотря на это, у части женщин в послеродовом периоде сохраняется вероятность клинической манифестации желчно-каменной болезни и развития панкреатита (как острого, так и рецидива хронического). Причем острый панкреатит в послеродовом периоде отличается даже более тяжелым течением, чем во время беременности [20].

Беременность является предрасполагающим фактором не только к развитию желчно-каменной болезни, но и к манифестации ее клинических симптомов у женщин, имевших ранее «немые» камни, а следовательно, и ее осложнений, к числу которых относится панкреатит.

По данным Jennifer J. Eddy и соавт. (2008), несмотря на то, что острый панкреатит у беременных чаще ассоциирован с билиарной патологией, во всех случаях следует искать и небилиарные причины, поскольку они связаны с худшими исходами [15]. Из небилиарнозависимых вариантов панкреатита встречаются алкогольный панкреатит; панкреатит ассоциированный с гипертриглицеридемией, с гиперпаратиреоидизмом и гиперкальциемией, а также панкреатит, развившийся у беременных с преэклампсией вследствие системных нарушений микроциркуляции [21–25].

В ряде работ последних лет акцентируется роль питания в развитии панкреатита и обращается внимание на то, что возможной причиной возникновения панкреатита, в том числе во время беременности, является пищевая аллергия [26]. К факторам, провоцирующим обострение хронического панкреатита у беременных, относятся изменение стереотипа питания, особенности психологического состояния беременной (опасения за исход беременности и роды), снижение физической активности, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, в т.ч. связанное с изменившимся гормональным фоном. Предпосылки к развитию панкреатита формируются при гестозе и преэклампсии. Эти патологические состояния, свойственные беременности, сопровождаются нарушением микроциркуляции в поджелудочной железе, усугубляющимся физиологическим перераспределением циркулирующей крови в результате шунтирования части крови через плаценту.

Гиперлипидемия и гипертриглицеридемия могут быть причиной панкреатита во время беременности у женщин с ожирением, метаболическим синдромом, наследственной гипертриглицеридемией, гипер- и дислипидемиями. Рост холестерина сыворотки крови во время физиологически протекающей беременности составляет от 25 до 50%. Наиболее выражен он в III триместре и совпадает по времени с ростом регистрируемых случаев панкреатита [27]. Острый панкреатит, ассоциированный с гипертриглицеридемией при беременности отличается тяжелым течением [15]. Высокая вероятность развития острого панкреатита или обострения хронического панкреатита отмечается при уровне триглицеридов сыворотки крови выше 750 мг/дл, при том, что уровень триглицеридов сыворотки во время нормальной беременности, как правило, менее 300 мг/дл, а после родов он восстанавливается до исходного [27].

Гиперпаратиреоз в той или иной степени сопутствует беременности, сопровождаясь нарушением обмена кальция и повышением его внутриклеточного содержания. Это может приводить к образованию или росту кальцинатов, обтурирующих панкреатические протоки.

В связи с широким и не всегда обоснованным приемом лекарственных препаратов беременными, существует риск медикаментозного генеза панкреатита, особенно при использовании тиазидных диуретиков, метронидазола, препаратов кальция, железа, сульфасалазина, кортикостероидов и др.

Причиной панкреатита у беременных могут быть инфекции, паразитарные инвазии (описторхоз, аскариды), вирусы (чаще цитомегаловирус), а также употребление наркотиков и алкоголя. В исследовании J. J. Eddy и соавт. было установлено, что алкоголь ответственен за 12,3% случаев острого панкреатита у беременных, а также 58% случаев рецидива хронического панкреатита и ассоциировался с более высокой частотой рецидива заболевания и преждевременных родов (в 58% случаев) [15]. Случаев материнской смертности среди анализируемого контингента пациенток (101 женщина) зарегистрировано не было, перинатальная смертность составила 3,6% [15].

Следует учитывать, что желчь у больных хроническим панкреатитом, страдающих алкоголизмом или злоупотребляющих алкоголем (не обязательно во время беременности) обладает панкреотоксическим эффектом из-за повышенного содержания в ней свободных желчных кислот. Риск развития хронического панкреатита алкогольного генеза особенно возрастает при наличии дополнительного фактора риска – курения. В этих случаях панкреатит развивается в более раннем возрасте и протекает тяжелее.

По мере накопления опыта лечения панкреатита у беременных показатели материнской

и перинатальной смертности при развитии у беременной активного панкреатита за последние десятилетия заметно уменьшились [4,17]. Если в 80-х годах материнская смертность при развитии острого панкреатита достигала 37%, а перинатальная 11–37% [16], то в исследовании A. Hernandez и соавт. (2007) материнская смертность от панкреатита не регистрируется, а перинатальная составляет от 0 до 18% [4]. В значительной степени это стало возможным благодаря улучшению диагностики заболевания на ранних стадиях.

Диагностическая тактика при подозрении на панкреатит у беременной предусматривает выявление объективных признаков заболевания, определение характера его течения, особенностей заболевания, имеющих значение для лечения больных. К таковым относятся установление причины, преобладающего механизма развития заболевания, экзо- и эндокринной недостаточности железы, ферментемии, наличия осложнений и коморбидных состояний. В случае билиарнозависимого панкреатита должны быть решены вопросы необходимости оперативного/эндоскопического лечения женщины, возможности пролонгирования беременности и сохранения плода [12].

Диагностика панкреатита у беременных основана, главным образом, на клинической картине, исследовании крови на активность панкреатических ферментов (амилазы в крови и моче, липазы, трипсина, изо-амилазы или эластазы в крови) и ультразвуковом исследовании поджелудочной железы и билиарного тракта.

При остром панкреатите у беременных, как и в популяции в целом, концентрация амилазы в сыворотке крови обычно превышает норму в три раза, повышается через 4–6 ч от развития заболевания, достигая пика в первые 24 ч и падает до исходного уровня через 3–5 дней, хотя при развитии осложнений сохраняется более длительно. Вместе с тем, гиперамилаземия не является строго специфичной для диагностики панкреатита у беременной – она может отмечаться при нормальной беременности на поздних сроках, при остром гастроэнтерите, чрезмерной рвоте беременных, почечной недостаточности и гестозе, паротите, заболеваниях желчевыводящих путей, перфорации язвы. И, наоборот, активность сывороточной амилазы может быть нормальной при остром панкреатите и панкреонекрозе. Повышение амилазы мочи сохраняется более длительно, но ее уровень может быть нормальным при макроамилаземии.

Сывороточная липаза более специфична для активного панкреатита, но повышается позднее, чем амилаза – с конца 4–5 сут, оставаясь повышенной до 2 недель [28]. Сывороточная эластаза наиболее специфична для обострения (острого) панкреатита, повышается с первых часов, и ее повышение держится дольше чем гиперамилаземия. В клиническом анализе крови при панкреатите у беременных выявляется лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. О тяжести заболевания может свидетельствовать развитие гипергликемии.

Из лабораторных тестов, рекомендуемых для диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите у беременных следует отметить определение химотрипсина или эластазы-1 в кале (уровень эластазы-1 менее 200 мкг в 1 г кала свидетельствует о панкреатической недостаточности). Полезным может оказаться визуальная оценка объема кала (полифекалия) и его внешнего вида (стеаторея), а также копрологическое исследование, позволяющее выявить стеаторею (появляется при снижении секреции липазы менее 10–15% от нормальной, характеризуется значительным количеством не переваренных триглицеридов, кристаллов жирных кислот и капель нейтрального жира), креаторею и амилорею. Для оценки эндокринной функции поджелудочной железы исследуются гликемия натощак и уровень гликозилированного гемоглобина.

В перечень исследований при панкреатите у беременной необходимо также включать исследование липидного спектра крови, функциональные показатели печени (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, щелочная фосфатаза, γ-глютамилтранспептидаза, билирубин, протеинограмма), ИФА крови на вирусные гепатиты, простейшие, гельминты, электролиты крови (кальций, натрий, магний, калий). В редких случаях возникает необходимость скрининга рака поджелудочной железы (УЗИ, сывороточные онкомаркеры СА 19–9 и раковоэмбриональный антиген в динамике).

К признакам панкреатита, выявляемым при УЗИ, относятся увеличение размеров и изменение структуры поджелудочной железы, неровность и нечеткость контуров, расширение панкреатических протоков, кисты, псевдокисты и кальцинаты. Выявляется патология билиарного тракта – признаки холецистита, конкременты, билиарный сладж, расширение желчных протоков и др. Однако следует учитывать, что со второй половины беременности ультразвуковая визуализация поджелудочной железы бывает затруднена, что снижает диагностическую ценность УЗ-исследования при панкреатите у беременных. Альтернативой визуализации поджелудочной железы в случаях неопределенного результата ультразвукового исследования является магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) без контрастной среды, которая имеет чувствительность более 90% и не подвергает женщину и плод ионизирующему излучению. Эндоскопическое ультразвуковое исследование обладает высокой чувствительностью, по сравнению с МРХПГ, в визуализации холедохолитиаза и микролитов, но требует седации, не всегда оправданной у беременных [28,29]. До 32 недель беременности при наличии показаний возможно проведение ЭГДС, при котором обнаруживают косвенные признаки панкреатита. В сложных случаях при наличии картины «острого живота» допускается проведение диагностической лапароскопии. Тяжелый острый панкреатит у беременных характеризуется стойкой органной недостаточностью, сохраняющейся более 48 часов, и развитием осложнений [30].

Обострение хронического панкреатита во время беременности возникает примерно у 1/3 женщин, страдающих этим заболеванием. В I триместре оно может совпадать или протекать под маской раннего токсикоза или чрезмерной рвоты беременных.

Рвота у таких пациенток продолжается до 17–22 недель беременности и более. В этой связи женщин с продолжительной тошнотой и рвотой, начавшимися в I триместре беременности, целесообразно обследовать на предмет панкреатита. Принято считать симптомы диспепсии, возникающие до 12 недель беременности, признаками раннего токсикоза, а после 12 недель расценивать их как обострение хронического панкреатита или заболевания гепатобилиарной системы [18].

Панкреатит у беременных может потребовать дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний:

- с заболеваниями, не ассоциированными с беременностью (язвенной болезнью, желчно-каменной болезнью, холециститом, холангитом, аппендицитом, воспалительными заболеваниями кишечника, абдоминальным ишемическим синдромом, раком поджелудочной железы, синдромом раздраженного кишечника, кишечной непроходимостью, гепатитом, пиелонефритом, паранефритом, почечной коликой),
- с патологией, связанной с беременностью (на ранних сроках – с ранним токсикозом, во II и III триместрах – с гестозом, внутрипеченочным холестазом беременных, преэклампсией, HELLP-синдромом, острой жировой печенью беременных). При всех этих состояниях имеются предпосылки к развитию панкератита, поскольку они сопровождаются нарушением микроциркуляции в поджелудочной железе, усугубляющимся перераспределением циркулирующей крови в результате шунтирования ее части через плаценту.

Наиболее распространенными симптомами острого панкреатита у беременных считаются боли в животе (89,5%) и рвота (68,4%) [14]. Вместе с тем, у к клинике острого панкреатита могут присоединиться симптомы осложнения беременности – прерывания беременности, преждевременной отслойкой плаценты, разрыва матки, что существенно затрудняет диагностику.

Беременные с обострением хронического панкреатита предъявляют жалобы на тошноту, рвоту, различной степени выраженности боли в эпигастральной области, правом или левом подреберьях, ухудшение общего состояния, плохой аппетит, бессонницу. Боли со временем могут усиливаться. При тяжелом обострении хронического панкреатита клиника похожа на острый панкреатит (чаще отечный панкреатит, реже – панкреонекроз и гнойный панкреатит). В последних случаях заболевание начинается остро с опоясывающей боли в верхней части живота, тошноты и рвоты. У 40% пациенток появляется желтушность кожных покровов и склер. Могут отмечаться неврологические симптомы (головная боль, спутанность сознания) обусловленные гиперферментемией. Язык становится сухим, с налетом. Пульс урежается, артериальное давление снижается, рвота приобретает мучительный неукротимый характер, повышается температура тела, развивается парез кишечника, вздутие живота, выраженное больше по ходу поперечной ободочной кишки. При пальпации отмечается зона болезненности в проекции поджелудочной железы.

При тяжелом течении панкреатита активируются процессы свертывания крови, угнетается фибринолиз, развивается гиперкоагуляционный синдром, особенно выраженный при калькулезном панкреатите, наличии в поджелудочной железе кист, при развитии панкреатогенного сахарного диабета. Повышается агрегация тромбоцитов, нарушаются реологические свойства крови. Все это представляет угрозу для нормального развития беременности и плода.

Считается, что панкреатит у беременных не имеет сколь либо значимых особенностей, однако он протекает тяжелее и с большим числом осложнений. Острый панкреатит и тяжелое обострение хронического панкреатита могут вызывать осложнения беременности, выкидыши, преждевременные роды, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, маточные кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, внутриутробную гибель плода, инфекционные осложнения. Высок риск развития ложных кист поджелудочной железы, острой почечной недостаточности, ДВС-синдрома, желудочно-кишечных и маточных кровотечений.

Следует отметить, что во время беременности возможны и безболевые формы хронического панкреатита с преобладанием клиники внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, симптомов нарушенного кишечного пищеварения и всасывания. Связанная с хроническим панкреатитом нутритивная недостаточность несет в себе риск для плода в плане недополучения им необходимых для развития компонентов и требует адекватной полиферментной заместительной терапии и нутритивной поддержки. Проблема усугубляется высокой вероятностью дебютирования во время беременности панкреатогенного сахарного диабета, который требует дифференциальной диагностики с гестационным диабетом и имеет некоторые особенности течения и лечения.

Консервативная терапия острого панкреатита у беременных включает в себя инфузионную, анальгетическую терапию, создание функционального покоя поджелудочной железе, устранение проявлений ее экзокринной и эндокринной недостаточности, а также предотвращение и/или лечение осложнений [14,30,31]. При этом выбор медикаментозной терапии в каждом конкретном случае должен учитывать срок беременности и наличие сопутствующей патологии [32].

Лечение острого билиарного панкреатита может потребовать оперативного или эндоскопического лечения [15]. Установлено, что холецистэктомия во втором триместре безопасна для матери и плода. По данным Jennifer J. Eddy и соавт. (2008), случаи острого билиарного панкреатита, которые потребовали хирургического или эндоскопического вмешательства во время беременности, имели более низкие показатели преждевременных родов и возникновения рецидивов, чем те, которые велись консервативно [15]. Показаниями к оперативному вмешательству при беременности являются острый холецистит, механическая желтуха, перитонит [33].

Пациентам с гиперлипидемическим панкреатитом показана гиполипидемическая терапия, при необходимости – гемофильтрация [14].

Адекватное лечение острого панкреатита, возникающего в первом триместре беременности, имеет относительно благоприятный прогноз для матери, но связано с риском потери плода в 20% случаев [30]. Однако имеются и другие данные: в наблюдении пакистанских авторов за 166 беременными с острым панкреатитом выявлено 30% материнской смертности и 46% перинатальной смертности. [34]. В этой связи возникновение тяжелого острого панкреатита при беременности сроком до 12 недель может потребовать ее прерывания, а при сроке более 36 недель – досрочного родоразрешения. При возникновении угрозы прерывания беременности на любом сроке сохранять ее в случае развития тяжелого острого панкреатита не целесообразно.

Родоразрешение при доношенной или недоношенной беременности проводят через естественные родовые пути с использованием адекватного обезболивания (чаще перидуральной анестезии). Кесарево сечение производят только по акушерским показаниям в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений и учитывая вероятную инфицированность брюшной полости. При необходимости хирургического лечения осложнений панкреатита сначала производится кесарево сечение [35].

Общие мероприятия для беременной с активным панкреатитом традиционно включают в себя режим и диетические рекомендации. В первые 2–3 дня при легком не осложненном течении заболевания рекомендуется голод с последующим переходом на низкожировую диету [36]. Пи тяжелом течении лечение должно включать энтеральное зондовое питание (с 6 дня назоеюнальное или назогастральное) или парентеральное питание (с 3 по 5 день голодания – в/в полиионные растворы электролитов, гидролизаты белков, аминокислоты, альбумин) с последующим переводом на пероральное питание, в т.ч. с добавлением на начальном этапе питательных смесей (бесшлаковое или низкошлаковое питание). Длительное полное парентеральное питание не рекомендуется, т.к. связано с риском инфекций и метаболических расстройств. Наоборот, энтеральное зондовое питание является физиологическим и поддерживает кишечную микрофлору [37].

В период стихания симптомов активного панкреатита, продолжающемся до 6 месяцев и более, в том числе в течение всего периода беременности и не менее 2-х месяцев после родов, женщине рекомендуется ограничение жиров, особенно тугоплавких и подвергшихся термической обработке, продуктов богатых кальцием (творога, сыра), исключение алкоголя, кислых, острых, жареных, консервированных продуктов, газированных напитков. Рекомендуется питание 5–6 разовое небольшими порциями (до 250–300 г на прием). В составе суточного рациона беременной в стадии стихающего обострения заболевания должно быть 100–120 г белков (белковый омлет, отварное мясо нежирных сортов, нежирная рыба), до 50 г жиров, 300 г углеводов (предпочтительно в виде полисахаридов). Блюда готовят в отварном, запеченном виде или на пару. Диетические ограничения (прежде всего в отношении жиров) рекомендуются пациенткам на длительный срок, в том числе в стадии ремиссии хронического панкреатита. При хорошей переносимости в стадии ремиссии не исключаются сырые овощи.

Исходя из патогенеза хронического панкреатита, медикаментозное лечение его рецидива должно быть направлено на уменьшение панкреатической секреции, купирование болевого синдрома, проведение заместительной полиферментной терапии при развитии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и коррекцию ее эндокринной недостаточности [38]. Несмотря на необходимость минимизации лекарственной терапии у беременных, лечение должно быть адекватным тяжести заболевания.

Лечение тяжелого активного панкреатита должно проводиться в условиях палаты интенсивной терапии, в хирургическом отделении. По показаниям могут применяться:

1. Октреотид – синтетический аналог эндогенного соматостатина, применяется при наличии выраженного болевого синдрома и гиперферментемии для подавления панкреатической секреции у беременных по 50–100 мкг п/к 3 раза в день 3–5 дней.
2. Ингибитор протонного насоса (ИПП) парентерально до перехода на пероральное питание, после чего переходят на пероральный прием того же ИПП максимально коротким кусом.
3. Во II триместре при наличии показаний допустимо внутривенное дробное введение ингибитора протеаз апротинина, обычно не более 3 дней.
4. Для предупреждения или лечения инфекционных осложнений могут быть использованы полусинтетические пенициллины или цефалоспорины III–IV поколений. Хотя, следует отметить, что профилактическое применение антибиотиков при остром панкреатите у беременных является спорным [39,40]. Систематический обзор и Мета-анализ показывают, что антибиотикопрофилактика не снижает смертности и не защищает от инфицированного некроза и частоты хирургических вмешательств [40].
5. Коррекция водно-электролитного баланса и возмещение плазмопотери (не менее 40 мл инфузионных средств на 1 кг массы тела с соотношением коллоидных и кристаллоидных растворов – 1:4).
6. Коррекция нарушений микроциркуляции (с осторожностью пентоксифиллин 50 мг в/в капельно, реополиглюкин 200 мл).
7. Борьба с отеком поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки (маннитол, фуросемид парентерально).
8. Симптоматическая терапия по показаниям – ненаркотические или наркотические (кроме морфина!) анальгетики (анальгин, кеторол, трамадол, пентазоцин, промедол), миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверина гидрохлорид) или прокинетики, литическая, глюкозо-новокаиновая смесь, антигистаминные препараты и др. парентерально.

В более легких случаях панкреатита используются: ступенчатая терапия ИПП максимально коротким курсом, спазмолитики и анальгетики (платифиллин, дротаверин, папаверин, гиосцина бутилбромид, пирензепин (кроме I триместра), баралгин, спазмалгон др.) парентерально, новокаин 0,5% 50 мл (или 100 мл 0,25% раствора) с 5% раствором глюкозы внутривенно капельно, антациды (per os или в виде гелей через зонд). При необходимости (выраженная тошнота, рвота) коротким курсом назначается прокинетик, например, домперидон в виде лингвальных таблеток или сульпирид внутримышечно 50–100 мг в сутки, а также витамин В6 парентерально. При клинически значимой бактериальной контаминации кишечника, наличии системных воспалительных реакций, с осторожностью могут быть применены кишечные антибиотики и антисептики: рифаксимин, нифурател или нифуроксазид. Во II и III триместрах возможно назначение метронидазола по 250 мг 3 раза в сутки. При наличии метеоризма целесообразны препараты, содержащие симетикон или диметикон, в т.ч. в готовых комбинациях с антацидами или спазмолитиками.

При купировании гиперферментемии и переходе на полноценное пероральное питание назначается полиферментная терапия из расчета 10000–25000–40000 ЕД липазы во время каждого приема пищи с целью коррекции симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и отдельных симптомов диспепсии в условиях расширения питания. Доза панкреатина зависит от степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и рациона беременной. Показанием для проведения длительной заместительной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите является стеаторея с диареей, снижение массы тела и уровня эластазы-1 в кале. При низком pH дуоденального содержимого целесообразно сочетать прием панкреатина с не противопоказанным во время беременности антисекреторным препаратом в минимально эффективной дозе или же с антацидом, чаще с фосфатом алюминия, назначаемым по 1 пакетику или саше за 30 мин перед едой или через 40 мин после еды. Критериями эффективности полиферментной терапии при хроническом панкреатите являются прекращение диареи, стеатореи и нормализация уровня эластазы-1 в кале.

Лечение неактивного панкреатита у беременной также должно сопровождаться диетическими ограничениями в течение всего периода беременности и не менее 2-х месяцев после родов. В послеродовом периоде после завершения кормления ребенка грудью пациенткам с неактивным билиарным панкреатитом целесообразно проведение курсов лечения урсодезоксихолевой кислотой, которые предотвращают рецидивы панкреатита примерно в 75% случаев [41]. Прегравидарная подготовка женщины с билиарной патологией должна включать мероприятия по ее своевременной и адекватной коррекции, ибо во время беременности возрастает риск манифестации заболевания и связанного с ним панкреатита [8].

В заключение следует отметить, что не только острый, но и хронический панкреатит у беременных является актуальной клинической проблемой, требующей углубленного изучения.

Литература | Reference

1. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / Авт.-разраб. В. Е. Радзинский и др. М., 2016.– 80 с.
   Pregravidarnaya podgotovka: klinicheskiy protokol / Avt.-razrab. V. E. Radzinskiy i dr. M., 2016.– 80 s.
2. *Scott L. D.* Gastrointestinal Disease in Pregnancy. In W. J. Creasy, R. Resnik (eds.), Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice (3rd ed.). Philadelphia: Saunders, 2004.
3. *Jennifer J. Eddy, Mark D. Gideonsen, Jonathan Y. Song, William A.* Grobman, Peggy O'Halloran Pancreatitis in pregnancy //Obstetrics and Gynecology.– 2008.– V.112(5).– P. 1075–1081.
4. *Hernandez A., Petrov M. S., Brooks D. C. et al.* Acute pancreatitis and pregnancy: a 10 year single center experience //J Gastrointestinal Surg.– 2007.– V.11.-P.1623–1627.
5. *Маев И. В., Казюлин А. Н., Дичева Д. Т. и др.* Хронический панкреатит. Москва, ВУМНЦ, 2003.
   Mayev I. V., Kazyulin A. N., Dicheva D. T. i dr. Khronicheskiy pankreatit. Moskva. VUMNTs. 2003.
6. *Самсонов А. А.* Современная фармакотерапия хронического панкреатита //Российские аптеки.– 2007.- № 3.С.30–32.
   Samsonov A. A. Sovremennaya farmakoterapiya khronicheskogo pankreatita //Rossiyskiye apteki.– 2007.- № 3.S.30–32.
7. *Nair R. J., Lawler L., Miller M. R.* Chronic Pancreatitis // Am Fam Physician.– 2007.– V.76 (11).-P.1679–1688.
8. *Banks P. A., Freeman M. L.* Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis //Am. J. Gastroenterol.– 2006.– V.101.-P.2379–2400.
9. *Tang S. J., Mayo M. L., Rodriges-Frias E., et al.* Safety and utility of ERCP during pregnancy //Gastrointest. Endosc.– 2009.– V.69.-P.453–461.
10. *Swisher S. G., Hunt K. K., Schmit P. J., et al.* Management of pancreatitis complicating pregnancy //Am Surg.– 2006.– V.60.-P.759–762.
11. *Ramin K. D., Ramin S. M., Richey S. D., Cunningham F. G.* Acute pancreatitis in pregnancy //Am J Obstet Gynecol.– 2005.– V.173.-P.187–191.
12. *Pitchumoni C. S., Yegneswaran B.* Acute pancreatitis in pregnancy //World Journal of Gastroenterology.– 2009.- V.15, № 45.-P.5641–5646.
13. *Poddar S., Pitchumoni C.* Pregnancy associated pancreatitis revisited //Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.-2013.– V.37.-№ 2.-P.177–181.
14. *Zhang D.-L., Huang Y., Yan L. et al.* Thirty-eight cases of acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center retrospective analysis //Journal of Huazhong University of Science and Technology.2013.– V.33.-№ 3.-P.361–367.
15. *Eddy J. J., Gideonsen M. D., Song J. Y., et al.* Pancreatitis in Pregnancy //Obstetrics & Gynecology.– 2008. V.112 (5).-P.1075–1081.
16. *Block P., Kelly T. R.* Management of gallstone pancreatitis during pregnancy and the postpartum period //Surg Gynecol Obstet.– 2004.– V.168.-P.426–428.
17. *Shou-Jiang Tang, E. Rodriguez, Sundeep Singh et al.* Острый панкреатит у беременных //Клиническая

гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.– 2011. Т. 4(4).-P.207–212.

18. *Bahiyah A., Thanikasalam K.P, Lim H. C., Ray J. R.* // Severe Acute Pancreatitis in Pregnancy. Case Reports in Obstetrics and Gynecology.-2015, Article ID239068, 4 pages http://dx.doi.org/10.1155/2015/239068
19. *Ramin K. D., Ramsey P. S.* Disease of the gallbladder and pancreas in pregnancy //Obstet Gynecol Clin North Am.–2001.– V.28.-P.571–580.
20. *Стяжкина С. Н., Ситников В. А., Леднева А. В. и др.* Острый деструктивный панкреатит в III триместре беременности и в послеродовом периоде //Медицинский альманах.– 2010.-№ 1.-С.96–98.

    Styazhkina S. N., Sitnikov V. A., Ledneva A. V. i dr. Ostryy destruktivnyy pankreatit v III trimestre beremennosti i v poslerodovom periode //Meditsinskiy almanakh.– 2010.-№ 1.-S.96–98.
21. *Nies B. M., Dreiss R. J.* Hyperlipidemic pancreatitis: a case report and review of the literature //Am J Perinatol.– 2008.– V.7.-P.166–169.
22. *Ohmoto K., Neishi Y., Miyake I., Yamamoto S.* Severe acute pancreatitis associated with hyperlipidemia: report of two cases and review of the literature in Japan // Hepatogastroenterology.– 2006.– V.46.-P.2986–2990.
23. *Boakye M. K., Macfoy D., Rice C.* Alcoholic pancreatitis in pregnancy //J Obstet Gynaecol.–2006.– V.26.-P.814.
24. *Abu Musa A. A., Usta I. M., Rechdan J. B., Nassar A. H.* Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a management dilemma //Pancreas.– 2006.– V.32.-P.227–228.
25. *Schnatz P. F., Curry S. L.* Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management //Obstet Gynecol Surv.– 2002.– V.57.-P.365–376.
26. *Murli Manohar, Alok K. Verma, Sathisha Upparahalli Venkateshaiah Hemant Goyal, Anil Mishra* Food-Induced Acute Pancreatitis //Digestive Diseases and Sciences.– 2017.– V.62(12).-P.3287–3297.
27. *Yadav D., Pitchumoni C. S.* Issues in hyperlipidemic pancreatitis //J Clin Gastroenterol.– 2003.– V.36.-P.54–62.
28. *E. P. Papadakis, M. Sarigianni, D. P. Mikhailidis, A. Mamopoulos, V. Karagiannis* Acute pancreatitis in pregnancy: an overview //European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.-2011.– V.159(2).-P.261–266.
29. *Pandey R., Jacob A., Brooks H.* Acute pancreatitis in pregnancy: review of three cases and anaesthetic management // International Journal of Obstetric Anesthesia.-2012.– V.21(4).-P.360–363.
30. *Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C. et al.* Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus.– Gut.-2013.– V.62(1).-P.102–111
31. Стандарты «Диагностика и лекарственная терапия хронического панкреатита», принятые на IX съезде НОГР 4 марта 2009 г. /Подгот. к публ. Лазебник Л. Б, Васильев Ю. В. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2009.-№ 3.-С.137–149.

    Standarty «Diagnostika i lekarstvennaya terapiya khronicheskogo pankreatita». prinyatyye na IX syezde NOGR4 marta 2009 g. /Podgot. k publ. Lazebnik L. B. Vasilyev Yu.V. // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.-2009.-№ 3.-S.137–149.
32. *Еремина Е. Ю., Машарова А. А.* Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. Саранск.– 2009.-201 с.

    Eremina E. Yu., Masharova A. A. Zabolevaniya organov pishchevaritelnoy sistemy u beremennykh. Saransk.– 2009.-201 s.
33. *Sun Y., Fan C., Wang S.* Clinical analysis of 16 patients with acute pancreatitis in the third trimester of pregnancy // International Journal of Clinical and Experimental Pathology.-2013.– V.6(8).-P.1696–1701.
34. *Shoaib Gangat A. R., Muhammad A., Saher F., Ameer A., Iqbal Ahmed M.* Frequency of acute pancreatitis in pregnancy and it's outcome //Pakistan Journal of Surgery.-2009.– V.25(2).-P.69–71.
35. *Словоходов Е. К.* Острый панкреатит при беременности //Новый хирургический архив.– 2002.-№ 5 (1).– С. 27–31.

    Slovokhodov E. K. Ostryy pankreatit pri beremennosti // Novyy khirurgicheskiy arkhiv.– 2002.-№ 5 (1).– S.27–31.
36. *Tang S.-J., Rodriguez-Frias E., Singh S. et al.* Acute pancreatitis during pregnancy //Clinical Gastroenterology and Hepatology.-2010.-V.8(1).-P.85–90.
37. *Štimac T., Štimac D.* Acute Pancreatitis During Pregnancy //European journal of gastroenterology & hepatology.-2011.– V.23(10).-P.839–844.
38. *Маев И. В.* Хронический панкреатит (Алгоритм диагностики и лечебной тактики).– М., 2006.-104 с.

    Mayev I. V. Khronicheskiy pankreatit (Algoritm diagnostiki i lechebnoy taktiki).– M., 2006.-104 s.
39. *Igbinosa O., Poddar S., Pitchumoni C.* Pregnancy associated pancreatitis revisited //Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.-2013.– V.37(2).-P.177–181.
40. *Jafri N. S., Mahid S. S., Idstein S. R., Hornung C. A., Galandiuk S.* Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis //The American Journal of Surgery.-2009.- V.197(6).-P.806–813.
41. *Testoni P. A. et al.* Idiopathic recurrent pancreatitis: Long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment //Am. J. Gastroenterol.– 2000.– V.95.-P.1702–1707.

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И БЕРЕМЕННОСТЬ. АНАЛИЗ АКТУАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ. Часть первая. Болезни печени, связанные с беременностью

Пальгова Л. К.[1], Мозговая Е. В.[1, 2], Жесткова Н. В.[1, 2], Вишневская Е. Е.[2], Пазенко Е. В.[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» (Санкт-Петербург, Россия)

DISEASES OF THE LIVER AND PREGNANCY. ANALYSIS OF ACTUAL CLINICAL GUIDELINES AND OWN EXPIRIENCE. Part one. Liver diseases associated with pregnancy

Palgova L. K.[1], Mozgovaya E. V.[1, 2], Jestkova N. V.[1, 2], Vishnevskaya E. E.[2], Pazenko E. V.[1]

[1] Saint-Petersburg University (St. Petersburg, Russia)

[2] Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (St. Petersburg, Russia)

Для цитирования: Пальгова Л. К., Мозговая Е. В., Жесткова Н. В., Вишневская Е. Е., Пазенко Е. В. Болезни печени и беременность. Анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая. Болезни печени, связанные с беременностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Palgova L. K., Mozgovaya E. V., Jestkova N. V., Vishnevskaya E. E., Pazenko E. V. Diseases of the liver and pregnancy. Analysis of actual clinical guidelines and own expirience. Part one. Liver diseases associated with pregnancy. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Пальгова Людмила Константиновна — д.м.н., профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета

Мозговая Елена Витальевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета.Ведущий научный сотрудник первого акушерского отделения патологии беременности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»

Жесткова Наталья Владимировна — к.м.н., ассистент, выполняющий лечебную работу кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета. Руководитель научно-консультативного отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»

Вишневская Екатерина Евгеньевна — врач акушер-гинеколог послеродорого отделенияФедерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»

Пазенко Екатерина Владимировна — младший научный сотрудник Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета

Palgova Liudmila K.— Professor, Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg University

Mozgovaya Elena V.— Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint-Petersburg University; Leading Researcher, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology

Jestkova Natalia V.— assistant of professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint-Petersburg University; Head of scientific advisory department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology

Vishnevskaya Ekaterina E.— doctor obstetrician-gynecologist, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology

Pazenko Ekaterina V.— Junior researcher, Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg University

Пальгова Людмила Константиновна
Palgova Liudmila K.
L_Palgova@mail.ru

Резюме

В работе представлен аналитический обзор актуальных клинических рекомендаций по диагностике, ведению и лечению заболеваний печени у беременных. В первом сообщении приводятся рекомендации по алгоритму диагностического поиска патологии печени во время беременности, оценке изменений показателей биохимического исследования «печеночной панели» сыворотки крови, возможностях и показаниях для назначения методов визуализации, эндоскопии. Рассматриваются заболевания печени, связанные с беременностью с позиций имеющихся рекомендаций, а также приводятся результаты собственных наблюдений.

Ключевые слова: печень, беременность, холестатический гепатоз беременных, острая жировой гепатоз беременных, HELLP-синдром, неукротимая рвота беременных

Summary

This article demonstrates review of relevant clinical recommendations about diagnostics, care and treatment of liver diseases at pregnants. Recommendations about an algorithm of diagnostic search of liver pathology are provided in the first message during pregnancy, with assessment of indicators changes at biochemical blood serum research of "the hepatic panel", opportunities and indications for methods of visualization and endoscopy. The liver diseases associated with pregnancy from positions of the available recommendations are considered and also results of own observations are given.

Key words: liver, pregnancy, holestatichepatosis of pregnants, acute fatty hepatosis of pregnants, HELLP-syndrome, unrestrained vomiting of pregnants

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА НА БАЗЕ:

1. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета. 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8а. Тел.: (812) 326–03–26. e-mail: gastro-gepatocentr@spbu.ru.
2. Кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8а. Тел.: (812) 328–98–33.
3. Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.Тел.: +7 (812) 328–23–61, e-mail: iagmail@ott.ru

В практической работе врач часто сталкивается с кругом вопросов, сложность которых заключается в необходимости учитыватьбезопасность матери, плода, определять возможность пролонгирования беременности. Основные задачи, которые предстоит решить клиницисту можно определить следующим образом:

- Какие изменения лабораторных показателей «печеночной панели» свойственны физиологической беременности?
- Какой уровень отклонений этих показателей является показанием для прерывания беременности?
- Своевременная диагностика заболеваний печени, связанных с беременностью.
- Тактика ведения беременности и родов в случае выявления заболевания печени во время беременности или развития острого поражения печени.
- Планирование беременности у женщины с уже имеющимися хроническими заболеваниями печени. Возможные риски и противопоказания.
- Ведение беременности в особых группах: трансплантат печени, редкие наследственные заболевания.

В 2016 году Американской коллегией гастроэнтерологов (АКГ) подготовлены клинические рекомендации [1], в которых суммирован мировой опыт ведения заболеваний печени во время беременности. Тем не менее, некоторые нозологии и клинические ситуации рассмотрены в сокращенном виде и нуждаются в согласовании с тематическими рекомендациями, в которых выделен раздел по ведению беременности.

В данном первом сообщении мы приводим обзор правил диагностического поиска патологии печени при беременности и тактики ведения болезней печени, связанных с беременностью с учетом собственного опыта.

Безусловно, любой диагностический поиск начинается с оценки показателей печеночной панели», при этом необходимо учитывать, что у 3,0–5,0% беременных женщин могут наблюдать отклонения от стандарных норм. Отклонения печеночных тестов при физиологически протекающей беременности включают повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня холестерина в два раза выше верхней границы нормы, снижение содержания общего белка и альбумина в среднем на 20,0–25,0% [1, 2]. Следует отметить, что в реальной практике достаточно часто встречается повышение активности аспартатаминотрансферазы(АСТ), но четкого объяснения этого факта в клинических рекомендациях не дается. Принципиально важным считается тщательный индивидуальный подход к анализу отклонений показателей, как во избежание ложной оптимистической оценки под видом физиологической нормы, так и излишней драматизации ситуации. Первый шаг в оценке клинической ситуации у женщины, на любом сроке беременности с измененными тестами печени включает стандартный диагностический набор: выяснение жалоб и анамнеза, физикальный осмотр и детализация лабораторный данных (рис. 1).

На наш взгляд, отказ от дальнейшего обследования в случае изолированного повышения активности ЩФ не совсем правильный. Так как отклонения возможны при холестатическом фенотипе лекарственного поражения печени, манифесте первичного билиарного холангита (ранее цирроза), первичного склерозирующего холангита или некоторых редких холестатических заболеваниях.

Первоначальная оценка предполагает катировку на две общие группы: (I) ранее существовавшие и совпадающие, но не связанные с беременностью, или (II) связанные с беременностью (табл. 1). Всегда следует помнить, что вторая половина беременности должна рассматриваться, прежде всего, в контексте второго варианта.

Рисунок 1.
Алгоритм диагностического поиска при измененных печеночных тестах у беременной женщины [1].

Примечание:
*Аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона; Anti-HAVIgM -антитела класса IgM к вирусу гепатита А; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; Hepatitis E IgM – IgM к вирусу гепатита Е; HSV PCR –ДНК вируса простого герпеса методом полимерзной цепной реакции.

	1 триместр	2 триместр	3 триместр	Послеродовый период
Предсуществующие	ХВГ, ПБЦ, ПСХ, АИГ, БВК, НАСГ, АСГ (в том числе ЦП в их исходе), синдром Бадда-Киари и другие сосудистые заболевания			
Острые, не связанные с беременностью	ОВГ, ЖКБ с клиническими проявлениями, лекарственно-индуцированный гепатит, острый алкогольный гепатит			
Связанные с беременностью	Неукротимая рвота беременных			
		(Пре) эклампсия –HELLP		
			Острая жировая дистрофия печени беременных	
Внутрипеченочный холестаз беременных				

Таблица 1.
Диагностический алгоритм в зависимости от сроков беременности [3]

Примечание:
ХВГ – хронический вирусный гепатит В, ПБХ – первичный билиарный холангит, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, АИГ – аутоиммнунный гепатит, БВК– болезнь Вильсона-Коновалова, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, АСГ – алиментарный стеатогепатит, ЦП – цирроз печени, ОВГ– острый вирусный гепатит, ЖКБ – желчнокаменная болезнь

Болезни печени, связанные с беременностью

Несколько поражений печени уникальны для беременности и, как правило, регрессируют после родоразрешения. В рекомендациях общества акушеров – гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа и Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов 2017 г.[3] рассмотрены неукротимая рвота беременных (О21 – здесь и далее код по Международной классификации болезней и причин смерти 10-го пересмотра)- НРБ), внутрипеченочный холестаз беременных (О26.6- ВХБ), острая жировая дистрофия печени беременных (К72- ОЖДПБ) и HELLP-синдром (О14.2).

В клинических рекомендациях АКГ [1] отдельно выносится эклампсия и преэклампсия, но эти состояния оцениваются в плане диагноза исключения или фонового заболевания.

Срок гестации является важным фактором дифференциально – диагностического поиска. Это связано с тем, что возникновение данной патологии происходит только на определенных этапах развития беременности, но это не исключает тщательной оценки состояния и, особенно, приема лекарственных препаратов, биологически активных добавок и лекарственных трав [4].

Первый триместр

Неукротимая рвота беременных – связанная с беременностью патология, возникающая в первом триместре, и характеризующаяся тошнотой и рвотой тяжелой степени, приводящей к недостаточности питания, потере массы тела, дегидратации, электролитному дисбалансу, кетацидозу и часто – повышению активности трансаминаз. Как правило, НРБ дебютирует в начале первого триместра и обычно продолжается до 20 недель беременности. Частота НРБ:1–20 случаев на 1000 беременностей.Кфакторам риска НРБ относят: НРБ в анамнезе, гипертиреоз, психические расстройства, сахарный диабет, высокий индекс массы тела (ИМТ), плод женского пола, инфекция *Helicobacter pylori*(требует дальнейшего изучения), аномалии эмбриона (триплоидия, трисомия 21), многоплодная беременность [1,3, 5–7].

Умеренное повышение активности аминотрансфераз встречается у 50,0–60,0% беременных,

однако, были зарегистрированы значения, превышающие норму более, чем в 20 раз [8]. НРБ является серьезной патологией, предопределяющей повышение частоты поздних осложнений беременности, таких как преждевременные роды (14,3%), гестоз (51,7%), плацентарная недостаточность (76,2%) [9]. Дети от матерей, перенесших НРБ, угрожаемы по перинатальной патологии (гипотрофии (26,5%), поражении нервной системы преимущественно гипоксически-ишемического генеза (14,3%), асфиксии новорожденных (11,0%) [9].

Рекомендации по лечению НРБ включают как медикаментозные, так и немедикаментозные методы (табл. 2).

С целью выявления особенностей психического состояния при НРБ мы определяли тип психологического компонента гестационной доминанты(ПКГД), используя метод И. В. Добрякова «Тест отношений беременной» который предполагает выделение пяти типов: оптимальный, гипогестогнозический, эйфорический, тревожный и депрессивный [11, 12]. Данная методика применялась для каждой женщины с НРБ дважды: до и после лечения. Обследовано 42 беременные: основная группа – 15 беременных с НРБ, получавших психокоррекцию; группа сравнения-7 беременных с НРБ, которые получали только медикаментозное лечение; контрольная группа –30 женщин с физиологическим течением беременности. Получены достоверные различия между группами, как при первичном обследовании, так и внутри группы по результатам лечения.

При физиологической беременностипреобладал наиболее благоприятный оптимальный тип ПКГД. Характерно было отсутствие неблагоприятных типов ПКГД в чистом виде, а только в составе комбинированных и смешанного (37,9%).

Для беременных с НРБ, напротив, было типично наличие неблагоприятных типов ПКГД, которые преимущественно сохранялись и после традиционного медикаментозного лечения. В этой группе преобладал тревожный типа ПКГД в виде чистого и комбинированного вариантов (рис. 2).

После проведенной психокоррекции наблюдались статистически значимые различия ($p < 0,01$): тревожный и гипогестогнозический типы преимущественно перешли в оптимальный и комбинированные, количество неблагоприятных типы ПКГД уменьшилось в 13 раз, а беременных с оптимальным и комбинированными оптимальным и типами ПКГД – становилось в 7 раз больше ($p<0,05$), (рис. 3).

У пациенток, перенесших в первом триместре НРБ иполучавших только медикаментозную терапию, была отмечена более высокая частота акушерских осложнений второй половины беременности в сравнении с теми, кто, дополнительно получал психокоррекцию (рис. 4). Вероятно, это связано с сохранением нервно-психического напряжения на протяжении всей беременности у пациенток с ранним токсикозом, не получавших лечения методом психокоррекции.

Второй и третий триместр

Внутрипеченочный холестаз беременных – доброкачественный холестаз неясной этологии, возникающий во втором и третьем триместрах (чаще после 30 недели), предположительно обусловленный повышенной чувствительностью гепатоцитов к половым гормонам и генетически детерминированными энзимопатиями, приводящими к нарушению процессов желчеобразования и оттока желчи по внутридольковым желчным протокам, характеризующийся кожным зудом различной интенсивности и локализации, усиливающийся в ночное время. Частота ВХБ:1случай на 2000–6000 беременностей [1,3, 13]. Факторами риска развития ВХБ являются: холестаз на фоне приема контрацептивов в анамнезе, семейный анамнез ВХБ, многоплодная беременность. Обсуждается роль вирусного гепатита С, холелитиаза и неалкогольной жировой болезни печени [13]. Очень важным является факт полного прекращения холестаза после родоразрешения. В случае отсутствия такового необходимо исключать альтернативную причину и проводить диагностический поиск в послеродовый период.

Наш опыт показывает, что большинство беременных с ВХБ имели семейный анамнез или развитие данной патологии при повторных беременностях, в 89,8% случаев отмечены сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, 93,7% женщин получали антибактериальные препараты, 40,0% эстрогенсодержащие контрацептивы, предшествующая лекарственная аллергия закодументирована у 44,9% беременных. У ряда беременных в последующем развились первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным билиарным холангитом и первичный склерозирующий холангит. Анализ последних состояний будет представлен в последующих публикациях.

Для оценки прогноза и определения возможности пролонгирования беременности на основании наблюдения за 200 беременными с ВХБ нами разработана классификация ВХБ и бальная шкала оценки степени тяжести (табл. 3, 4), которая вошла в Национальное руководство [10].

Как видно из таблиц 3, 4, основными критериями диагностики и оценки степени тяжести являются уровень повышения желчных кислот (ЖК) и активности ЩФ. Согласно нашим данным, уровень ЖК, превышающий 4 верхние границы нормы, сопровождался повышением перинатальных осложнений: синдрома задержки развития плода, гипоксии и антенатальной гибели плода. Это согласуется с рекомендациями АКГ [1], где в качестве порогового уровня регламентируется значение 40 мкмоль / л. Активность аминотрансфераз в наших наблюдениях не превышала пяти норм. В трех случаях были зарегистрорваны значения выше 1000МЕ/л. Эти беременности развились на фоне сахарного диабета 1 типа. На единичные случаи гипертрансаминаземии более 1000МЕ/л, не влияющие на состояние матери есть указания в рекомендациях АКГ [1]. Таким образом, ключевой характеристикой ВХБ является относительная безопасность данной патологии для матери и высокий риск преждевременных родов, недоношенных и внутриутробной смерти.

Таблица 2.
Методы лечения болезней печени, связанных с беременностью НРБ [1,3, 10]

Примечание:
ЖКТ– желудочно-кишечный тракт, УДХК– урсодезоксихолевая кислота, РДС– респираторный дистресс синдром, ФТЛ – физиотерапевтическое лечение, Тц– тромбоциты, ОПП– острое повреждение почек, ГРС– гепаторенальный синдром, ДВС– диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, ТП– трансплантация печени

Заболевание	Виды лечения	
НРБ	*Немедикаментозные методы лечения*	
	• Исключение триггеров (ароматы, парфюмерия, курение, приготовление пищи, определенная пища: острая, соленая, жирная) • Физиологический покой ЖКТ • Дробное питание с ограничением жира • Имбирь • ФТЛ, Акупунктура • Сапплементациямультивитаминами • Психотерапевтическая коррекция	
	Медикаментозные методы лечения	
	1 линия	Пиридоксин (витамин В6) 10–25 мг 3–4 разав сутки внутрь (можно в комбинации сДоксиламином *12,5 мг 3–4 разав сутки внутрь)
	2 линия	Прометазин* 12,5 мг внутрьили ректально каждые 4 часа илиДифенгидрамин50–100мг внутрьили ректально каждые 4–6 часов
	3 линия	Коррекция водно-электролитных нарушений, согласно облщим принципам инфузионной терапии
	Примечания: * противопоказан при беременности согласно инструкции.	
ВХБ	*Немедикаментозные методы лечения*	
	Эфферентная терапия (плазмаферез, гемосорбция)	
	Медикаментозные методы лечения	
	• УДХК в дозе 10–15 мг / кг материнского вес тела УДХК 1 г/сутки и/или Адеметионин (500–1500 мг/сутки) • Сапплементация жирорастворимыми витаминами A, D, E и K • Дексаметазон для профилактики РДС – доза	
ОЖДПБ	*Профилактические мероприятия* *У беременных с факторами риска ОЖДПБ:* • Диета с низким содержанием жира • Недопустимость голодания	
	Медикаментозной лечение Специфического лечения нет. Требуется срочное (минуты, часы) родоразрешение. Кроме этого, предусматриваются следующие мероприятия: • Коррекция гипогликемии (инфузии 5% Декстрозы) под контролем уровня глюкозы до восстановления функции печени и возможности энтерального питания • Введение продуктов крови (по показаниям) • Коррекцияводно-электролитногодисбаланса • Терапия осложнений (ОПП, тубулярного некроза, ГРС, ДВС, мультиорганной недостаточности и других) • Плазмаобмен, гемодиафильтрация, плазмаферез, альбуминовый диализ (требует дальнейшего изучения) • Продолжение интенсивной терапии и, возможно, перевод в центры ТП особенно в случаях коагулопатии, ПЭ, гипогликемии в том числе после родов	
HELLP-синдром	*Профилактические мероприятия* Тщательный фетальный мониторинг	
	Медикаментозное лечение. Единственным эффективным способом считается немедленное родоразрешение. Кроме этого, предусматриваются следующие мероприятия: • Введение тромбоконцентрата ▹ При количестве Тц < 20000/мм^3 ▹ Или < 50000/мм^3 и планируемом кесаревом сечении или любом кровотечении ▹ Выбор метода анестезии ▹ Единого мнения нет ▹ В целом, эпидуральная анестезия противопоказана при количестве Тц<75000/мм^3 • Во время и после родов ▹ Вовремя и в течение первых 24 часов после родов – Сульфат магния 25,0% (4 г нагрузочная доза, далее 2 г/ч) в целях профилактики судорог ▹ Тщательный мониторинг, особенно в первые 48 часов после родов, на предмет возможного отека легких, почечной и печеночной дисфункции ▹ Лабораторные показатели начинают улучшаться через 48 часов после родов	

Таблица 3.
Классификация ВХБ по степени тяжести [3, 10]

Примечание:
Учёт результатов: 3–7 баллов – легкая степень; 8–11 баллов – средняя степень тяжести; 12 баллов – тяжелая степень
ПЩФ – плодовая щелочная фосфатаза, ОЩФ– общая щелочная фосфатаза

Биохимические показатели	1б	2б	3б
Желчныекислоты (2–8 ммоль/л)	↑ в 1,5–2 раза	↑ ≥ в 2 раза	↑ ≥в3раза
АЛТ(5–30 ЕД/л), АСТ (5–35 ЕД/л)	↑ в 1,5–2 раза	↑ >в 2–3 раза	↑ > в 3раза
ПЩФ/ОЩФ (ПЩФ 30,0% от ОЩФ до 270 ЕД/л)	ПЩФ<30% от ОЩФ	ПЩФ 20% от ОЩФ	ПЩФ<20% от ОЩФ
Билирубин до 20 ммоль/л	N	↑ в 1,5–2 раза	↑ ≥ в 2 раза

Рисунок 2.
Распределение типов ПКГД в группе здоровых беременных и беременных с неукротимой рвотой (%)

Примечание:
* – достоверные различия (p < 0,05) в сравнении с группой здоровых беременных

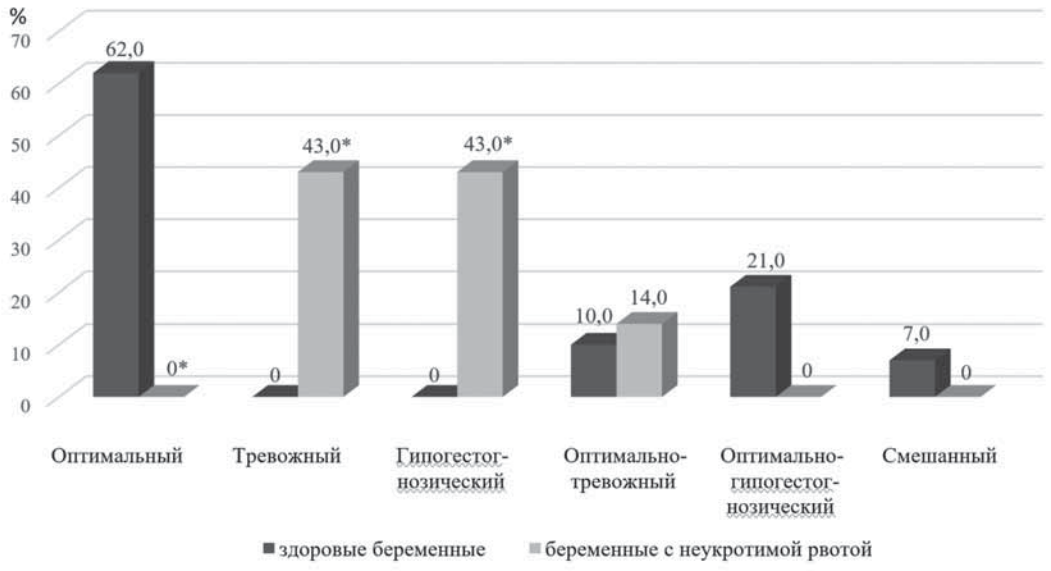


Рисунок 3.
Распределение типов ПКГД у беременных с НРБ дои после психокоррекции (%)

Примечание:
* – достоверные различия (p < 0,05) в сравнении с беременными, до психокоррекции

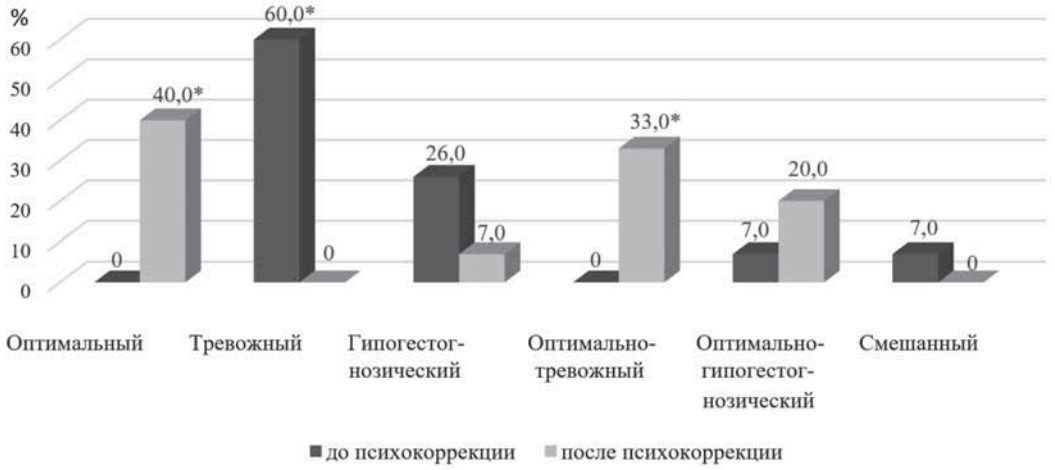


Рисунок 4.
Частота акушерской патологии II половины беременности у пациенток, имевших НРБ (%)

Примечание:
* – достоверные различия (p < 0,05) в сравнении с беременными, получившими психокоррекцию

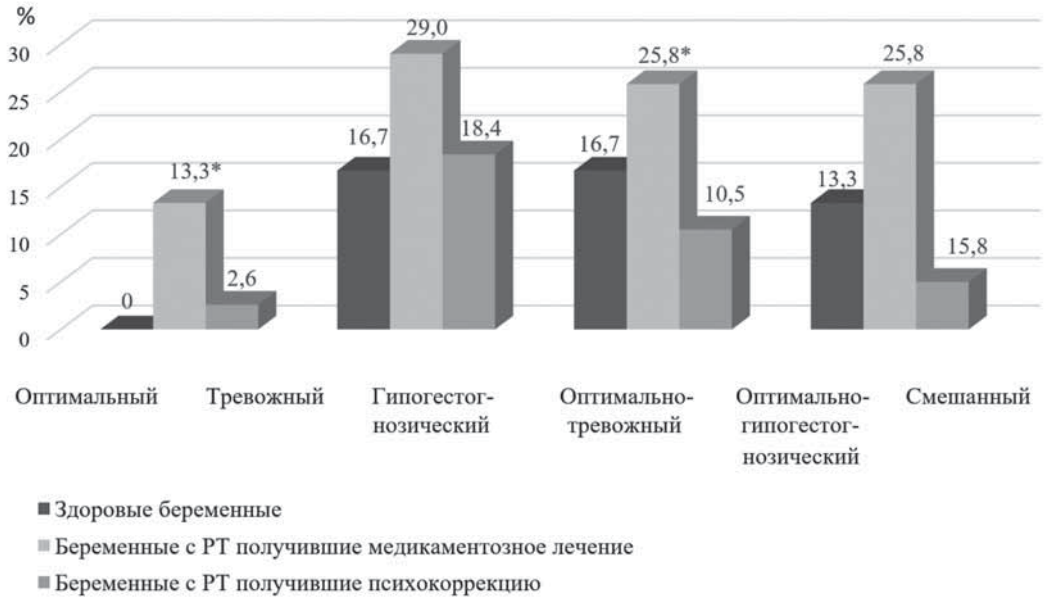


Таблица 4.
Шкала оценки степени ВХБ [3,10]

Примечание:
Учёт результатов:<10 баллов – лёгкая степень;10–15 баллов – средняя степень тяжести;>15 баллов– тяжёлая степень.

Критерии диагностики ХГБ	Баллы
Кожный зуд:	
незначительный локальный (передняя брюшная стенка, предплечья, голени)	1
интенсивный локальный без нарушения сна	2
генерализованный с нарушением сна, эмоциональными расстройствами	3
Состояние кожных покровов:	
Норма	0
единичные экскориации	1
множественные экскориации	2
Желтуха:	
Отсутствует	0
Субиктеричность	1
выраженная иктеричность	2
Повышение активности общей ЩФ, ЕД/л	
400–500	1
500–600	2
>600	3
Повышение содержания общего билирубина, мкмоль/л	
20–30	1
30–40	2
>40	3
Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), ЕД/л	
40–60	1
60–80	2
>80	3
Повышение содержания холестерина, ммоль/л	
6–7	1
7–8	2
>8	3
Начало заболевания	
30–33 недели	3
34–36 недель	2
>36 недель	1
Длительность заболевания	
2–3 недели	1
3–4 недели	2
>4 недель	3
Задержка развития плода	
Нет	0
Есть	1

Программа терапии ВХБ представлена в таблице 2.

Нами показано, что применение эфферентной терапии позволило значительно снизить интенсивность кожного зуда до полного его исчезновения при легкой степени у всех беременных, 90,0% и 80,0% и снижения интенсивности у 10,0% и 20,0% при средней и тяжелой соответственно. Отмечена достоверная разница исходов беременности и родов (табл. 5).

Острая жировая дистрофия печени беременных (*ОЖДПБ*) –жизнеугрожающее для матери и плода осложнение, возникающее во второй половине беременности (чаще в третьем триместре), иногда – в послеродовом периоде, характеризующееся микровезикулярнымстеатозомгепатоцитов вследствие нарушения метаболизма жирных кислот, и приводящее к острой печеночной недостаточности. Частота ОЖДБП:1случай на 10000–15000 беременностей.

Классификация ОЖДБП по стадиям:

1 стадия – преджелтушная

2 стадия – желтушная

3 стадия – печеночно – почечной недостаточности

Факторами риска ОЖДПБ являются: анамнез нарушения окисления ЖК и синдрома Reye у детей, старший возраст беременных, многоплодная беременность, преэклампсия, плод мужского пола, низкий ИМТ, прием нестероидных противовоспалительных препаратов [1,3,13].

Диагноз ОЖДПБ обычно ставится клинически.

В актуальных руководствах рекомендовано использовать критерии Swansea (табл. 6) [1,3]. Эти критерии были подтверждены в большой когорте в Соединенном Королевстве, где заболеваемость ОЖДПБ составила 5,0 случая на 100000 материнств [1].

Патогенез ОЖДПБ до конца неизвестен. Большинство исследователей относят эту патологию митохондриальным цитопатиям [14]. В качестве ключевого метаболического дефекта рассматривают дефицит ферментов, участвующих в процессе бета-окисления, в частности 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот. Подтверждения данной гипотезе базируются на выявлении гетерозиготного генного дефекта у женщин, перенесших

Таблица 5.
Исходы беменности и родов в зависимости от вида терапии

Характер родов и состояние плода	Виды терапии	
	Только медикаментозная	Медикаментозная + эфферентная
Срочные роды	в 30,0% (спонтанные преждевременные роды – в 30,0%, досрочное родоразрешение в связи с нарастанием тяжести ХГБ – в 40,0%)	Срочные роды в 95,0% (у 5,0% – в 36 недель)
Кесарево сечение	у 60,0%, из них у половины – в экстренном порядке	7,5% – в плановом порядке
Гипотрофия плода	15,0%	Отсутствовала
Антенатальная гибель плодов в 36 недель	2 случая	Отсутствовала
асфиксия новорожденных	11,0%	Отсутствовала

Таблица 6.
Критерии Swansea для диагностики ОЖДПБ

Примечание:
АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

Шесть или более критериев, при отсутствии другой причины	
Рвота	
Боль в животе	
Полидипсия / полиурия	
Энцефалопатия	
Повышенный билирубин	> 14 мкмоль / л
Гипогликемия	<4 ммоль / л
Повышенная мочевина	> 340 мкмоль / л
Лейкоцитоз	> 11 × 10* 6 / л
Асцит или яркая печень при ультразвуковом сканировании	
Повышенная активность аминотрансфераз (АСТ или АЛТ)	> 42 МЕ / л
Повышенный аммиак	> 47 мкмоль / л
Почечная недостаточность; креатинин	> 150 мкмоль / л
Коагулопатия; протромбиновое время	> 14 с или АПТВ> 34 с
Микровезикулярныйстеатоз на биопсии печени	

ОЖДПБ, их мужей и новорожденных [14, 15, 16]. Рассматриваются также вопросы возможного влияния гомозиготного полиморфизма у новорожденного, который оказывает воздействие на митохондриальную функцию у матери[14]. Все перечисленные факторы далеко не исчерпывают большой объем и глубину исследования данной редкой патологии и детям, рожденным от матерей, перенесших ОЖДПБ, рекомендовано проводить обследование на выявление дефицита фермента 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот [1].Трудности дифференциальной диагностики и определения тактики ведения беременной при остром вирусном гепатите и ОЖДПБ обусловленынекоторым«запозданием» получения результата вирусологического исследования на проведение которого нужно время [17]. Известно, что при остром вирусном гепатите целесообразно пролонгировать беременность, а при ОЖДПБ необходимо незамедлительное родоразрешения. Опыт по изучению ОЖДПБ является настолько уникальным и ценным, что каждый практикующий врач, будь то акушер-гинеколог или терапевт готов поделиться тем «малым», с которым ему пришлось иметь дело в своей практике. За период 2013–2017гг в НИИ акушерства – гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта наблюдались 2 беременные с ОЖДПБ. В первом случае беременная при сроке 32 недели поступила в отделение реанимации с жалобами на боли в животе, рвоту «кофейной» гущей, изжогу. Отмечались повышение артериального давления (АД), протеинурия, отеки. В биохимических показателях крови наблюдались гипербилирубинемия, повышение активности аминотрансфераз, повышениие уровня мочевины. Было принято решение о незамедлительномродоразрешении, что предопределило благоприятный исход для матери и ребенка. В дальнейшем пациентка была переведена в многопрофильное учреждение.

Второй случай – беременность 32 недели, двойня. Беременная поступила в реанимацию с жалобами на рвоту «кофейной гущей», боли в животе, отмечалось повышением АД, протеинурия, отеки. Биохимические показатели были аналогичными первому случаю. Беременная была экстренно родоразрешена, что предопределило благоприятный исход.

HELLP-синдром – жизнеугрожающее для матери и плода осложнение, возникающее во втором-третьем триместрах беременности и в послеродовом периоде, характеризующееся гемолизом, повышением активности печеночных ферментов, уменьшением количества тромбоцитов, и приводящее к развитию острой печеночной недостаточности, полиорганной недостаточности, ДВС-синдрому, разрывам печени и гематомам различной локализации. Аббревиатура HELLP включает: **H**emolysis (гемолиз), **E**levated**L**iverenzymes (повышение активности печеночных ферментов), **L**ow**P**lateles (уменьшение количества тромбоцитов). Частота HELLP:1–6случаев на 1000 беременных.

Факторами риска HELLP-синдрома являются: первородящие пациентки старшего возраста, наличие преэклампсии (ПЭ), многоплодная беременность, многоводие, семейный анамнез ПЭ, сахарного диабета, артериальной гипертонии. Диагностика HELLP-синдрома обычно осуществляется путем

распознавания типичных лабораторных результатов: признаки гемолитической анемии, тромбоцитопения <100000 клеток / мкл, повышение активности АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ), протеинурия [1,3,10,18].

Благоприятный исход беременности при HELLP-синдроме для матери и плода напрямую зависит от своевременной диагностики его начальных симптомов и скорости принятия решения об экстренном родоразрешении. В группу максимального риска развития риска HELLP-синдрома относятся беременные с ПЭ, особенно с тяжелой. Беременные с симптомами даже умеренной ПЭ нуждаются в постоянном мониторировании показателей «печеночной панели» с целью раннего выявления у них присоединения HELLP-синдрома.

За последние 3 года мы выявили 7 пациенток с начальными проявлениями HELLP-синдрома, наблюдавшихся в клинике по поводу ПЭ. При этом только у 2-х беременных имела место тяжелая ПЭ, у остальных 5-ти – до начала присоединения симптомов HELLP уровень АД не превышал 140/90 мм. рт. ст. (на гипотензивной терапии), протеинурия была менее 1г/л. Наблюдение за этими пациентками в динамике позволило выявить нарастание активности АЛТ до 95,5±11,8 ЕД/л, АСТ до 79,8±9,3 ЕД/л, при незначительном повышении уровня билирубина, на фоне снижения уровня тромбоцитов менее $120*10^9$/л (в среднем 96,1 ±$14,9*10^9$/л) и резкого повышения уровня протеинурии более чем в 2 раза в течение 1 суток, достигавшего 3,27±1,3 г/л. Ни у одной из пациенток к этому времени не успели появиться жалобы на боли в эпигастрии или изжогу. Срок беременности у данных пациенток варьировал от 27 до 33 недель (в среднем 31,3±2,7 недели). В течение двух часов после установки диагноза «HELLP-синдром» все пациентки были родоразрешены экстренной операцией кесарева сечения под общим наркозом. Предоперационная подготовка включала проведение вутривенной инфузии 10 мг дексаметазона. Во время операции: с целью профилактики гипокоагуляции применялась транексамовая кислота (от 500 до 1500 мг в зависимости от массы тела пациентки), с целью профилактики гипотонического кровотечения применялся синтетический аналог окситоцина- пабал 1мл; проводилась реинфузияаутокрови аппаратом «Cellsaver». Одной из пациенток в связи с повышенной кровопотерей дополнительно был применен рекомбинантный препарат факторов коагуляции Протромплекс600, двум – в связи с повышенной кровоточивостью была наложена губка «Тахокомб» на область раны на матке. В брюшную полость и подапоневротическое пространство обязательно устанавливался дренаж в связи с риском отсроченного кровотечения, который удалялся на 2 сутки после операции. Повышенная настороженность к риску развития у беременных с ПЭ HELLP-синдрома, быстро принятое решение о досрочном родоразрешении, интраоперационные меры предосторожности позволили сохранить жизнь и здоровье всем матерям и их новорожденным.

Таким образом согласно актуальным клиническим рекомендациям диагностика заболеваний печени, связанных с беременностью прежде всего базируется на оценке срока гестации и комплекса клинико – биохимических показателей, характерных для каждой нозологии.

Применение методов психокоррекции при НРБ способствовалодостоверному уменьшению неблагоприятных типов ПКГД и осложнений течения беременности и родов во второй половине беременности.

Предложенная классификация степени тяжести ВХБ позволяет оценить риски перинальныхосложений и определить показания к эфферентной терапии.

Тщательный мониторинг клинических и биохимических показателей в наших наблюдениях позволил принять своевременное решение об экстренном родоразрешении, что определило положительный исход для матери и плода при ОЖДПБ и HELLP-синдроме.

Литература | Reference

1. *Tram T. T., Ahn J., Reau N. S.* ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*., 2016, vol. 111, pp. 176–194.
2. *Лелевич, С. В.* Клинико-лабораторные особенности периода беременности: учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и врачей / С. В. Лелевич.– Гродно: ГрГМУ, 2010.– 52 с.
   Lelevich. S. V. Kliniko-laboratornyye osobennosti perioda beremennosti: uchebno-metodicheskoye posobiye dlya studentov lechebnogo. pediatricheskogo fakultetov i vrachey / S. V. Lelevich.– Grodno: GrGMU. 2010.– 52 s.
3. *Пальгова, Л. К.* Болезни печени, связанные с беременностью: Клинические рекомендации общества акушеров – гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО и Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов / Л. К. Пальгова, Е. В. Мозговая, Н. В. Жесткова, Э. К. Айламазяна «ред» – СПб.: Эко-Вектор, 2017.– 47 с.
   Palgova. L. K. Bolezni pecheni. svyazannyye s beremennostyu: Klinicheskiye rekomendatsii obshchestva akusherov – ginekologov Sankt-Peterburga i SZFO i Sankt-Peterburgskogo obshchestva gastroenterologov. gepatologov i diyetologov / L. K. Palgova. E. V. Mozgovaya. N. V. Zhestkova. E. K. Aylamazyana «red» – SPb.: Eko-Vektor. 2017.– 47 s.
4. *Hay J. E.* Liver disease in pregnancy. *Hepatology*, 2008, vol. 47, pp. 1067–1076.
5. *Bolin M., Akerud H., Cnattingius S. [et al.]* Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG*, 2013, vol. 120, no. 5, pp. 541–547.
6. *Ayyavoo A., Derraik J. G., Hofman P. L. [et al.]* Severe hyperemesis gravidarum is associated with reduced insulin sensitivity in the offspring in childhood. *J ClinEndocrinolMetab*, 2013, vol. 98, no. 8, pp. 3263–3268.
7. *Einarson T.R., Piwko C., Koren G.* Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Th erClinPharmacol*, 2013, vol. 20, pp. e171–183.
8. *Conchillo J. M., Pijnenborg J. M., Peeters P. [et al.]* Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med*, 2002, vol. 60, pp. 374–378.

9. *Matthews A., Haas D. M., O'Mathúna D. P., Dowswell T.* Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 3: CD007575.

10. *Айламазян, В. И.* Национальное руководство «Акушерство»: учебное пособие /Э.К. Айламазян «ред», В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.– 1200 с.

Aylamazyan. V. I. Natsionalnoye rukovodstvo "Akusherstvo": uchebnoye posobiye /E.K. Aylamazyan «red». V. I. Kulakova. V. E. Radzinskogo. G. M. Savelyevoy – M.: GEOTAR-Media. 2009.– 1200 c.

11. *Филиппова, Г. Г.* Психология материнства: учебное пособие /Г.Г. Филиппова – М.: Изд-во Института Психотерапии, 2002.– 240 с.

Filippova. G. G. Psikhologiya materinstva: uchebnoye posobiye /G.G. Filippova – M.: Izd-vo Instituta Psikhoterapii. 2002.– 240 c.

12. *Добряков И. В.* Тревожный тип психологического компонента гестационной доминанты //Психология и психотерапия. Тревога и страх: единство и многообразие взглядов (Материалы V ежегодной Всероссийской научно-практической конференции (8–9.02. 2003года).– СПб.: Изд-во СПбГУ, 2003.– с. 52–56.

Dobryakov I. V. Trevozhnyy tip psikhologicheskogo komponenta gestatsionnoy dominanty //Psikhologiya i psikhoterapiya. Trevoga i strakh: edinstvo i mnogoobraziye vzglyadov (Materialy V ezhegodnoy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (8–9.02. 2003goda).– SPb.: Izd-vo SPbGU. 2003.– c. 52–56.

13. *Marschall H. U., WikstromShemer E., Ludvigsson J. F.[et al.]* Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population – based cohort study. *Hepatology*, 2013, vol. 58, pp.1385–1391.

14. *Elinav E., Ben-Dov I. Z., Shapira Y. [et al.]* Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*, 2006, vol. 130, pp. 1129–1134.

15. *Ibdah J. A., Bennett M. J., Rinaldo P. [et al.]* A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*, 1999, vol. 340, pp. 1723.

16. *Кузьмин В.Н., Серобян А. Г.* Острый жировой гепатоз беременных в практике акушера-гинеколога. Лечащий врач, 2003, № 5, с. 12–19.

Kuzmin V. N. Serobyan A. G. Ostryy zhirovoy gepatoz beremennykh v praktike akushera-ginekologa. Lechashchiy vrach. 2003. № 5. s. 12–19.

17. *Ющук Н. Д., Кузьмин В. Н., Малышев Н. А. [и др.]* Острый жировой гепатоз в инфекционной и акушерской практике. Клиническая медицина, 2002, № 10, с. 51–56.

Yushchuk N. D. Kuzmin V. N. Malyshev N. A. [i dr.] Ostryy zhirovoy gepatoz v infektsionnoy i akusherskoy praktike. Klinicheskaya meditsina. 2002. № 10. c. 51–56.

18. *Martin J. N. Jr., Owens M. Y., Keiser S. D.[et al.]* Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy*, 2012, vol. 31, pp. 79–90.

К ВОПРОСУ ОБ ИСТОРИИ ОТКРЫТИЯ И ОПИСАНИЯ АНАТОМИИ И ФУНКЦИИ DUCTUS PANCREATICUS

Кутя С. А., Николаева Н. Г., Мороз Г. А.
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Симферополь, Россия)
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (Казань, Россия)

ON THE HISTORY OF DISCOVERY AND DESCRIPTION OF ANATOMY AND FUNCTION OF DUCTUS PANCREATICUS

Kutia S. A., Nikolaeva N. G., Moroz G. A.
V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia)
Kazan Federal University (Kazan, Russia)

Для цитирования: Кутя С. А., Николаева Н. Г., Мороз Г. А. К вопросу об истории открытия и описания анатомии и функции ductus pancreaticus. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Kutia S. A., Nikolaeva N. G., Moroz G. A. On the history of discovery and description of anatomy and function of ductus pancreaticus. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Кутя С. А.— ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, заведующий кафедрой медицинской биологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, профессор, д.м.н.

Николаева Н. Г.— ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, профессор кафедры русского языка и прикладной лингвистики; ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой латинского языка и медицинской терминологии, профессор, д.филол.н.

Мороз Г. А.— ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, заведующий кафедрой лечебной физкультуры и спортивной медицины, физиотерапии с курсом физического воспитания Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, профессор, д.м.н.

Kutia S. A.— V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, head of Medical Biology Department of Medical academy named after S. I. Georgievsky, professor, doctor of medicine

Nikolaeva N. G.— Kazan Federal University, Kazan, professor of Department of Russian language and applied linguistics; Kazan State Medical University, head of Department of Latin language and medical terminology, professor, doctor of philology

Moroz G. A.— V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, head of Department of Therapeutic Physical Training and Sports Medicine, Physiotherapy with the Course of Physical Training of Medical academy named after S. I. Georgievsky, professor, doctor of medicine

Кутя Сергей Анатольевич
Kutia S. A.
sergei_kutya@mail.ru

Резюме

В статье приводится авторский перевод (с латинского языка) переписки Иоганна Георга Вирсунга (1589–1643) со своим учителем Жаном Риоланом-младшим (1580–1657) относительно анатомии и функции ductus pancreaticus, обнародованной последним в своем труде «Opuscula anatomica nova» (1649). Из переписки видно, что оба исследователя были очень далеки от правильного понимания функции открытого Вирсунгом образования. Первым же, кто заговорил о роли жидкости, содержащейся в главном панкреатическом протоке, в пищеварении, был известнейший нидерландский врач и ученый Франциск Сильвий (1614–1672), выдвинувший это предположение в 1659 году.

Ключевые слова: история анатомии, ductus pancreaticus, Иоганн Георг Вирсунг, Жан Риолан-младший

Summary

An article provides author's translation from Latin of letters between Johann Georg Wirsung (1589–1643) and his teacher Jean Riolan-junior (1580–1657) concerning anatomy and function of ductus pancreaticus, promulgated by Riolan in own work «Opuscula anatomica nova» (1649). Produced correspondence shows that both researches were very far from correct understanding of function of entity discovered by Wirsung. First, who suggested a role of pancreatic duct fluid in digestion, was famous Dutch physician and scientist Franciscus Sylvius (1614–1672), assumed this idea in 1659.

Key words: history of anatomy, ductus pancreaticus, Johann Georg Wirsung, Jean Riolan-junior

2 марта 1642 года, препарируя труп казненного накануне преступника, предназначавшийся для демонстрации на лекции профессора анатомии в университете г. Падуя Иоганна Веслинга (1598–1649), его прозектор, доктор медицины Иоганн Георг Вирсунг (1589–1643) (рис. 1) открыл ductus pancreaticus, известный в настоящее время как «вирсунгов проток» [1]. В последующем он обнаружил это анатомическое образование в телах плодов и новорожденных, а также у представителей многих видов животных. Однако природа и назначение открытой структуры оставались ему неизвестными, и для прояснения ее функции он решил обратиться за помощью к известным европейским анатомам. Мастерски владея искусством гравюры, Вирсунг изготовил гравюру на меди с изображением протока и отпечатал несколько оттисков, которые в конце 1642 года разослал семи профессорам. Первым из них был профессор медицины в Копенгагене Оле Ворм (1588–1664), вторым – Марко Аурелио Северино (1580–1656) из университета г. Неаполь (ему же повторно был отправлен еще один оттиск весной 1643 года). Далее Вирсунг передал иллюстрации своим учителям Жану Риолану-младшему (1580–1657) (рис. 2) и Каспару Хоффману (1572–1648), работавшим соответственно в Париже и Альтдорфе. Еще три копии были направлены трем немецким анатомам: в Гамбург – Паулю Шлегелю (1605–1653), в Йену – Вернеру Рольфинку (1590–1677) и в Нюрнберг – Иоганну Георгу Волкамеру (1616–1693) [2]. Не получив ответа от своих наставников и коллег, 7 июля 1643 года Вирсунг повторно написал письмо своему парижскому учителю, в котором излагал следующее [3]:

«Воспоминание, даже на расстоянии, воскрешает дорогую сердцу дружбу, что произошло и со мной, о известнейший и именитейший муж, а в прошлом – мой наставник, почитаемый мною вечно. Хотя я на протяжении 23 лет лишен твоего светлейшего присутствия и первого моего светоча в анатомии, однако я не могу все это время, а в особенности в то, когда я впервые был наставлен и напоен твоим учением и твоим нагляднейшим объяснением, не вспоминать и не упоминать тебя с нежностью, и одновременно не выразить тебе бесконечной благодарности за обращенное на меня твое благоволение, не обновить запечатленного в моей душе знака твоей верности, что может тебе подтвердить почтеннейший муж и когда-то мой учитель Гаспар Хофманнус [*Прим. авт.– Каспар Хоффман*], профессор в Альтдорфе. По его побуждению я осмелился побеспокоить тебя этими пустяками, как поступал и прежде. [К этому побудили меня и] не менее почтенный и известный мне муж Паулус Маркуартус Шлегель [*Прим. авт.– Пауль Маркварт Шлегель*], профессор из Йены [*Прим. авт.– на момент отправки письма уже работал в Гамбурге*], и всякий, кто перешел из вашей парижской школы в нашу падуанскую, за что может поручиться тот ученейший муж, который доставит тебе это письмо.

Я спросил почтенного Хофманна, чтобы он потом также спросил тебя, каково его мнение о назначении и функции некоего открытого недавно в поджелудочной железе протока, но ни от кого из вас я не получил желаемого ответа, что я могу объяснить большим расстоянием и трудностью в передаче писем. И сейчас, когда выдался удачный момент передать это письмо с оказией, я нижайше повторяю мою просьбу, как прежде, так и теперь, и тем самым возвращаюсь к истинному источнику и началу, откуда все пошло.

Обозначенный проток, изображения которого ты получишь вместе с письмом, выглядит следующим образом: его широкое начало, или отверстие, если можно назвать началом большую часть ствола, отходит от двенадцатиперстной кишки вблизи желчного протока. От кишки в направлении поджелудочной железы зонд проходит с трудом, от нее же в кишку – легко. Проток идет через середину поджелудочной железы по всей ее протяженности по направлению к селезенке, рассыпается в бесконечных ответвлениях, заканчиваясь мельчайшими веточками возле стенки, сверху, снизу и под сосудами селезенки через собственно поджелудочную железу, но не входит в селезенку. Этот проток я находил как у людей, так и у животных удвоенным: короткий в привычном месте и удлиненный чуть ниже. Я находил его не только в телах взрослых людей, новорожденных и у плода, но и у обезьян, собак, кошек, свиней, кур, мышей, лягушек – одним словом, везде, где я проводил тщательный осмотр.

Мог ли я назвать бы его артерией или веной? Но я никогда не обнаруживал в нем крови – только темный сок, который оставлял на серебряном зонде пятна подобно желчи. Очевидно, что от меня скрыто, что это такое и каковы его функция и назначение, так что я нижайше адресую этот вопрос тебе на твое суждение и критику, полагая, что если ты установишь что-то определенное об этом предмете, ты не откажешься открыть мне это по твоей исключительной человечности и благосклонности: с одной стороны для того, чтобы вывести на свет истину, которую ты всегда бесстрашно защищал; с другой стороны, чтобы я смог еще более превознести славу твоего имени, что я клятвенно обещаю

делать в дальнейшем, пока моя рука, направленная тобою, способна будет держать скальпель.

Более не прибавлю ничего, чтобы излишне не тревожить тебя,– лишь то, чтобы ты был здоров и не отказывал во взаимной любви своему ученику.

Падуя, 7 июля 1643.
Твоей светлости со всем рвением и почтением
Ио. Геор. Вирсунг»

В ответ на это послание Риолан писал [3]:

«Ученейшему медику, профессору [*Прим. авт.– Риолан ошибается, называя Вирсунга профессором, он занимал пост прозектора*] анатомии и хирургии, опытнейшему доктору Вирсунгу

Иоаннес Риоланус [*Прим. авт.– Жан Риолан*], лейб-медик королевы-матери в изгнании, королевский профессор анатомии и фармации и декан королевской коллегии профессоров

Ты призываешь меня к анатомическим занятиям, которые я прервал на десятилетие, привлеченный ко двору королевы-матери в должности лейб-медика. Следуя ее несчастному жребию в разных странствиях и перипетиях придворной жизни, я не мог спокойно отдаться служению музам анатомии, поскольку был отлучен от парижского анатомического театра и моей любимой библиотеки, которая теперь является утешением и отрадой моей старости. Тем не менее я признателен тебе за приглашение к исследованию открытого тобою канала в поджелудочной железе. И поистине я не могу не похвалить твое трудолюбие и мастерство в замеченных тобою требующих исследования анатомических вопросах, какие от моих зрячих рук, часто погруженных в поджелудочную железу, укрылись, сколь бы я ни был при этом научен, что открытые Фаллопием мелкие вены в поджелудочной железе, совершенно отличные от тех, что в печени, содержат маслянистую жидкость, имеются в изобилии и способны набухать.

Творения Фаллопия я оценил прежде и так написал в своем дополненном французском издании Антропографии (вышедшей впервые в Мантуе), которую я препоручил переводчику: я наблюдал внутри поджелудочной железы множество вен, расходящихся в разные стороны, которые я назвал поджелудочными. Но изображение прочерченного тобою поджелудочного канала, в точности демонстрирующее расширение, требует, чтобы я объявил о твоем удивительном открытии, полезном для распознавания и лечения ипохондрических болезней. Я по заслугам могу приравнять это открытие к открытию млечных вен и даже более его возвеличить, чем открытие доктора и превосходнейшего анатома Азелли, что я здесь ниже и изложу.

Предполагаю, что подтверждением существования того канала является то, как ты его изобразил, ибо до сих пор его еще не наблюдали в телах казненных и в публичных лазаретах вследствие нечистоты воздуха; с этой точки зрения настоящая функция поджелудочной железы ни одним анатомом, за исключением Фернеля, хорошо изучена не была. Все те говорят вздор, когда называют ее подушкой желудка, подпоркой воротной вены и селезеночной ветви или губкой, впитывающей пары пищи. Ученейший Вирсунг считает,

Рисунок 1.
Иоганн Георг Вирсунг (1589–1643).

Рисунок 2.
Жан Риолан-младший (1580–1657).

что поджелудочная железа подготавливает хилус для печени, в которую он поступает, и что к поджелудочной железе сходятся несущие хилус вены, откуда они затем направляются в печень. Таким образом, и поперечное расположение канала и его погруженность в поджелудочную железу и выход в двенадцатиперстную кишку вблизи отверстия желчного протока явно указывают на то, что эти каналы имеют сходное назначение: один, желчный, от печени напрямую выведен в кишку, он выводит

OPVSCVLA
ANATOMICA
NOVA.
Quæ nunc primùm in lucem prodeunt.
Instauratio magna Physicæ & Medicinæ,
per novam Doctrinam
DE
MOTV CIRCVLATORIO
SANGVINIS IN CORDE
ACCESSERE
Notæ in Joannis Wallæi duas Epistolas
de Circulatione sanguinis.
Authore JOANNE RIOLANO Professorum
Regiorum Decano.
Ejusdem Animadversiones
In Historiam Anatomicam Andreæ Laurentii.
In Theatrum Anatomicum Caspari Bauhini.
In Librum Anatomicum de Fabrica humana Andreæ Spigelii.
Ad Institutiones Anatomicas Caspari Bartholini.
Ad Anatomica Caspari Hofmanni.
In Syntagma Anatomicum Joannis Vesslingii.
In Tractatum de Diaphragmate Æmilii Parisani.
De Monstro nato Lutetiæ, liber jampridem editus.
LONDINI,
Typis MILONIS FLESHER.
M DC XLIX.

Рисунок 3.
Титульная страница труда Ж. Риолана "Opuscula anatomica nova" (1649).

густую желчь от корней ворот или полых частей печени, а более толстая ветвь другого очищает секретом из хилуса поджелудочной железы клейкую, смешанную со слизью желчь и такой выделяет ее в кишку.

В связи с этим я бы назвал поджелудочную железу очистителем [*Прим. авт.: emunctorium – буквально «щипцы для снятия нагара»*] печени и селезенки, так как хилус, проходя через нее, обычно очищается. Хилус, однако, не уходит из сосудов, но остается в них; железистая мякоть поджелудочной железы собирает в себя отовсюду разветвленные млечные вены и хилусом высасывает нечистоты, если только они уже не были удалены железами брыжейки или не растворились в жире. Если через отверстие поджелудочного канала хилус забрасывается из двенадцатиперстной кишки, случаются две неприятности: либо желчь, постоянно оттекающая из печени, увлекает за собой хилус, так что он портится; либо когда в рвотных массах из желчного пузыря и из печени от мощного сотрясения или как бы конвульсий желудка, которые тревожат и соседние части, извергается жидкость, подобным образом самой поджелудочной железой выделяется в большом количестве хилус, окрашенный в красный цвет. Заметим, когда вместе с рвотой выбрасываются разные жидкости, они не могут проистекать из одних и тех же мест печени и желчного пузыря. Селезенка же не может очищаться рвотой, а только через короткий сосуд, если он будет достаточно широким, а также приспособленным к опорожнению нечистот; вообще же эта вена приспособлена для питания желудка.

Следовательно, поджелудочная железа изобилует большим количеством этой различной и разнообразной жидкости, которая извергается рвотой, через этот канал в двенадцатиперстную кишку, оттуда устремляется в желудок, так что путь очищения нечистот этой первой области легок и короток: нечистоты прочно застревают в полых частях печени, поджелудочной железе и селезенке, и когда они готовы к выведению, природа показывает этот путь, или они разжижаются припарками.

И так открывается причина злокачественной продолжительной лихорадки и хронических заболеваний, которая коренилась в поджелудочной железе; она вызывает рвоту некоей жидкостью, которую невозможно было получить при любой болезни очищающими через нижние пути лекарственными средствами.

Вот моя точка зрения как натуралиста и медика на назначение поджелудочного канала, которую я оставляю на суждение твое и опытнейших анатомов».

К сожалению, с ответом своего учителя Вирсунг ознакомится не смог, так как спустя полтора месяца после написания своего послания 22 августа 1643 года он погиб от руки студента Жака Камбье. Мотивы этого преступления в настоящее время не известны.

О письме Вирсунга Риолану широкой научной общественности стало известно только в 1649 году, когда из печати вышло сочинение последнего «Opuscula anatomica nova» (рис. 3). Этот труд содержал как текст послания падуанского анатома, так и ответ его учителя.

Из приведенной переписки видно, что оба исследователя были очень далеки от правильного понимания функции открытого Вирсунгом образования. Первым же, кто заговорил о роли жидкости, содержащейся в главном панкреатическом протоке, в пищеварении, был известнейший нидерландский врач и ученый Франциск Сильвий (1614–1672), выдвинувший это предположение в 1659 году [4].

Литература | Reference

1. Кутя С. А. Жизнь и смерть Иоганна Георга Вирсунга (к 370-летию со дня открытия протока поджелудочной железы) // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.– 2012.– № 3.– С. 119–121.
   Kutya S. A. Zhizn i smert Ioganna Georga Virsunga (k 370-letiyu so dnya otkrytiya protoka podzheludochnoy zhelezy) // Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya.– 2012.– № 3.– S. 119–121.
2. Howard J. M., Hess W., Traverso W. Johann GeorgWirsung (1589–1643) and the pancreatic duct: the prosector of Padua, Italy // J. Am. Coll. Surg.– 1998.– Vol. 187, № 2.– P. 201–211. DOI: 10.1016/S1072–7515(98)00136–7
3. Riolan J. Opuscula anatomica nova. Londini: Typis Milonis Flesher, 1649.– 536p.
4. Kutia S. A., Sataieva T. P., Kriventsov M. A., Polishchuk E. A. Pancreas: history in a timeline // Experimental and Clinical Gastroentero logy. 2017;141(5): 74–78

ПЛЕНУМ НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ (г. Пермь, 3 марта 2018 г. НОГР) «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ. ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН»

Хлынова О. В.
ФБГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

PLENUM OF THE GASTROENTEROLOGICAL SCIENTIFIC SOCIETY OF RUSSIA (Perm, march 3, 2018, GSSR) "MEDICINAL LESIONS OF THE LIVER. FEATURES OF THE PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE SYSTEM IN WOMEN"

Khlynova O. V.
Public budgetary educational institution of higher education «Perm State Medical University n.a. E. A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russia (Perm, Russia)

Для цитирования: Хлынова О. В. Пленум научного общества гастроэнтерологов России (г. Пермь, 3 марта 2018 г. НОГР) «Лекарственные поражения печени. Особенности патологии органов пищеварения у женщин». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;151(3): …–….

For citation: Khlynova O. V. Plenum of the gastroenterological scientific society of Russia (Perm, march 3, 2018, GSSR) "Medicinal lesions of the liver. Features of the pathology of the digestive system in women". Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): …–….

Хлынова Ольга Витальевна
Khlynova Olga V.
olgakhlynova@mail.ru

3 марта 2018 г. в г. Пермь состоялся выездной Пленум Научного общества гастроэнтерологов России, посвященный двум вопросам – лекарственным поражениям печени и особенностям патологии органов пищеварения у женщин.

Организаторами выступили Научное общество гастроэнтерологов России, Министерство здравоохранения Пермского края, Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера МЗ РФ и Ассоциация врачей терапевтического профиля Пермского края..

В работе форума приняли участие более 200 специалистов г. Перми и Пермского края, включая терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, клинических фармакологов, представителей профессорско-преподавательского состава терапевтических кафедр Пермского медицинского университета им. Акад. Е. А. Вагнера, студентов старших курсов и врачей-ординаторов.

Мероприятие прошло в виде двух тематических заседаний.

С приветственным словом к участникам конференции выступил Почетный Президент Ассоциация врачей терапевтического профиля Пермского края, заслуженный деятель науки РФ, профессор Александр Васильевич Туев.

Он обозначил основные проблемы в современной медицине и медицинском образовании, отведя особую роль образовательным мероприятиям, проводимым под патронажем профессиональных медицинский обществ и организаций, особо отметив актуальность тематики выездного Пленума НОГР, сделав акцент на «химизации» современного населения и весьма распространенную в клинической практике лекарственную полипрагмазию.

От имени МЗ Пермского края приветственное слово произнесла участникам конференции начальник отдела по организации медицинской помощи взрослому населению МЗ Пермского края, к.м.н. М. М. Смышляева, подчеркнувшая значимость и высокий уровень научно-практических и образовательных мероприятий, которые систематически проходят на территории Пермского края.

Пленум открыл Президент НОГР, профессор Л. Б. Лазебник, представив программный доклад, посвященный вопросам лекарственной гепатотоксичности с позиции клинициста. Особое внимание было уделено необходимости создания отсутствующих ныне клинических рекомендаций по этому вопросу, необходимых в повседневной клинической практике интернистам и гастроэнтерологам, т.к национальные рекомендации в настоящее время пока сформулированы только Ассоциацией онкологов России. Актуальными являются вопросы диагностики, формулировки диагноза, лечебной тактики и юридической ответственности. В докладе были

затронуты и частные вопросы лекарственной гепатотоксичности – холестаз, гипераммониемия и гиперферритинемия.

Главный внештатный специалист – клинический фармаколог МЗ Пермского края Комаровская Н. Л. представила профессиональный и достаточно критический взгляд на проблему гепатотоксичности в реальной клинической практике с акцентом на коморбидных пациентов, не всегда оправданную лекарственную полипрагмазию и терапию «of label» для ряда применяемых лекарственных препаратов, включая гепатопротекторы.

Член-корр. РАН, профессор Хлынова О. В. обратила внимание на механизмы развития ряда гепатотоксичных реакций при использовании психотропных и антибактериальных препаратов, способы их диагностики, терапии и профилактики.

Зав. кафедрой госпитальной терапии Южно-Уральского медицинского университета (г. Челябинск), д.м.н. Долгушина А. И. представила доклад от коллектива авторов об эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Челябинской области, отметив особенности поражений печени при использовании противотуберкулезных препаратов, методы диагностики гепатотоксичности, меры профилактики и лечения.

Доцент кафедры факультетской терапии Пермского медуниверситета, Вологжанина Л. Г. обратила внимание слушателей на возможности поражений печени у женщин в период беременности, а также развития ряда гепатотоксичных реакций при использовании препаратов в гинекологии, включая оральные контрацептивы.

Первое заседание было завершено докладом проф. Голованова Е. В. (г. Москва), о патогенетических и патофизиологических механизмах диффузных заболеваний печени: неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени, вирусных гепатитов и лекарственных поражений – критерии диагностики, принципы терапии и профилактики.

Второе заседание было посвящено проблемам болезней органов пищеварения у женщин.

Выступили с докладами – к.м.н. Кайбышева В. О. (г. Москва) «Особенности ГЭРБ у женщин», к.м.н. Петрова Э. М. (г. Екатеринбург) «Патология желудка у женщин»), проф. Голованова Е. В. (г. Москва) «Перекрестный синдром: СРК и желудочная диспепсия. Особенности у женщин», к.м.н., эндоскопист Сандрацкая А. В. (г. Пермь) «Дивертикулярная болезнь и женщины»), доц.к.м.н. Агафонова Н. А. (г. Москва) с докладом «Патология билиарной системы у женщин», к.м.н., доц. Третьякова Ю. И. «Постхолецистэктомический синдром у женщин»), «Особенности жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома у женщин» – проф. Пименов Л. Т. (г. Ижевск).

Решения Пленума:

1. Проблема лекарственной гепатотоксичности в клинической практике является весьма актуальной, однако отсутствуют национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению лекарственных поражения печени.
2. Создать рабочую группу по подготовке национальных клинических рекомендаций «Лекарственная гепатотоксичность в практике терапевта и гастроэнтеролога» в составе: Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, О. В. Хлынова, А. И. Долгушина, Л. Г. Вологжанина, А. Ю. Барановкий. В состав рабочей группы может войти любой желающий специалист с любыми предложениями. Более того, в состав группы было предложено решено включить специалистов клинических фармакологов и юристов.
3. Представить проект клинических рекомендаций на очередном съезде НОГР в мае 2018 года в г. Санкт-Петербург на Славяно-Балтийском гастроэнтерологическом форуме и очередном съезде терапевтов в ноябре 2018 г. (г. Москва).
4. Провести секционное заседание по особенностям патологии органов пищеварения у женщин на 29-м съезде НОГР в Москве.

Чл.-корр. РАН проф. Хлынова О. В.,
Проф. Голованова Е.В