

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 10 / 2020



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

Нияспам

Мебеверина гидрохлорид

Капсулы пролонгированного действия 200 мг № 30

Когда в органах ЖКТ...
...запутанные отношения



спазм ЖКТ



селективный
спазмолитик



СТОП спазм
ЖКТ*

- Эффективно купирует спазмы и абдоминальную боль при билиарной дисфункции и СРК¹
- Длительно действует, благодаря замедленному высвобождению в кишечнике^{2,4}
- Доступен по цене³
- Продолжительность применения не ограничена⁴

* Симптоматическое лечение спазмоворганов ЖКТ, в том числе обусловленных органическими заболеваниями.

1. О.И. Иванова, Г.А. Елизаветина, О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская «Лечебная тактика при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы»//Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология, №3, 2015, 10-14. 2. Информация из регистрационного досье на препарат Нияспам в разделе «Данные о производстве готового лекарственного препарата: схема и описание производ-ственного процесса препарата». 3. Вывод сделан на основании средних розничных цен на препарат Нияспам 200 мг №30. Источник: www.medlux.ru, Июнь 2017 г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Нияспам. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru> [дата обращения 20.03.2018].



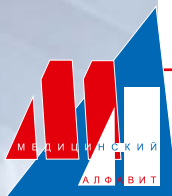
Адрес: 107023, г. Москва, ул.
Электрозаводская, д. 27, стр. 8,
БЦ «ЛеФорт», офисы 29, 30.
Тел.: +7 (495) 234-56-11
www.sunpharma.com/russia

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании "Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд" просьба информировать об этом своего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании "Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд" в России по телефону: + 7 (495) 234 56 11, доб. 2126, 2102 или по электронному адресу: drugsafety.russia@sunpharma.com.

ЛП-000027 от 09.11.2010

Rx-Nias-Health-4-9-19

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Серии журналов для специалистов №10 (424)
Серия «Практическая гастроэнтерология» (1)

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфамед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синица

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

**Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плывунов Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы
журнала «Практическая гастроэнтерология»
Е.П. Гершман, medalfavit@mail.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Б.Б. Будович, medalfavit.pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической
правки текста без дополнительных согласований с авторами.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов
опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности
за последствия, связанные с неправильным использованием
информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати,
теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна.
За содержание рекламы ответственность несет рекламо-
датель. За достоверность сведений, изложенных в статье,
ответственность несет автор.

Подписан в печать 20 мая 2020 года.

Содержание

- 5 Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение**
О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, Н. В. Львова, К. С. Легкова, Е. С. Гордиенко, О. А. Проценко, А. В. Магомедрасулова, О. Ф. Шапошникова
- 11 Коморбидность синдрома раздраженного кишечника и ожирения**
В. И. Симаненков, С. В. Тихонов, В. Д. Декканова
- 18 Коморбидное течение язвенной болезни и остеопороза в аспекте состояния кальцийрегулирующей системы**
Л. А. Фомина, В. В. Чернин, М. П. Фомина
- 22 Перспективы применения физических упражнений и фитотерапии у пациентов с язвенным колитом**
В. А. Ахмедов, Т. И. Меликов
- 25 Алкогольная болезнь печени**
Е. Ю. Еремина
- 33 Современные возможности изучения роли пристеночной микробиоты тонкой кишки в развитии метаболического синдрома**
М. В. Ляпина, Я. М. Вахрушев
- 38 Немедикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени: оценка эффективности ультразвуковой стеатометрией**
Д. Ю. Венедиктова, А. В. Боруков
- 43 Морфофункциональные изменения тонкой кишки при язвенной болезни**
М. И. Литюшкина, Л. С. Козлова
- 46 Результаты протекторного действия антиоксидантов на печень при экспериментальном гипотиреозе**
Л. Д. Эркенова, Г. Д. Джикаев, А. Б. Кубанова, Э. Д. Байрамкулов, М. А. Коготыжева
- 49 Уровень аммиака капиллярной крови у больных воспалительными заболеваниями кишечника с неалкогольной жировой болезнью печени**
М. Ф. Осипенко, Я. А. Краснер, И. Д. Бородин, В. Д. Холин
- 52 Первичный синдром Шегрена в практике врача-гастроэнтеролога: сложные вопросы диагностики и лечения (клиническое наблюдение)**
А. Г. Кононова, С. В. Колбасников, С. Н. Бельдиев, Н. О. Белова, О. В. Жирнова
- 58 Подписка**

Contents

- 5 Biliary dysfunction (according to recommendations of Rome IV): diagnosis, treatment**
O. N. Minushkin, L. V. Maslovsky, N. V. Lvova, K. S. Legkova, E. S. Gordienko, O. A. Protsenko, A. V. Magomedrasulova, O. F. Shaposhnikova
- 11 Comorbidity of irritable bowel syndrome and obesity**
V. I. Simanenko, S. V. Tikhonov, V. D. Dekkanova
- 18 Comorbidity of peptic ulcer disease and osteoporosis in aspect of calcium regulatory system**
L. A. Fomina, V. V. Chernin, M. P. Fomina
- 22 Prospects for application of physical exercises and phytotherapy in patients with ulcerative colitis**
V. A. Akhmedov, T. I. Melikov
- 25 Alcoholic liver disease**
E. Yu. Eryomina
- 33 Current opportunities for studying role of mucosal small intestine microbiota in development of metabolic syndrome**
M. V. Lyapina, Ya. M. Vakhruшев
- 38 Non-drug treatment of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of effectiveness with ultrasound steatometry**
D. Yu. Venidiktova, A. V. Borsukov
- 43 Morphofunctional change small intestine in patients with ulcer disease**
M. I. Lityushkina, L. S. Kozlova
- 46 Results of protective action of antioxidants on liver in experimental hypothyroidism**
L. D. Erkenova, G. D. Dzhikaev, A. B. Kubanova, E. D. Bayramkulov, M. A. Kogotyzheva
- 49 Ammonia level of capillary blood in patients with inflammatory bowel diseases and nonalcoholic fatty liver disease**
M. F. Osipenko, Ya. A. Krasner, I. D. Borodin, V. D. Kholin
- 52 Primary Sjogren's syndrome in practice of gastroenterologist: difficult issues of diagnosis and treatment (clinical observation)**
A. G. Kononova, S. V. Kolbasnikov, S. N. Bel'diev, N. O. Belova, O. V. Zhirnova
- 58 Subscription**



Редакционный совет

Главный редактор

Минушкин Олег Николаевич (г. Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу, гл. гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента России, зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Алексеев Сергей Алексеевич (г. Хабаровск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, гл. гастроэнтеролог Хабаровского края, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ДВФМУ», рук. клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 ДВЖД

Бордин Дмитрий Станиславович (г. Москва), д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта БУЗ Московский клинический НПЦ им. А.С. Логинова, проф. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н., проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БГУ ВО «НГУ», в. н.с., рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремينا Елена Юрьевна (г. Саранск), д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарева», директор гастроэнтерологического центра, гл. гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, заслуженный врач Республики Мордовия

Лазебник Леонид Борисович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова», президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского научного общества терапевтов, вице-президент Общества геронтологов

Левченко Светлана Владимировна (г. Москва), к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Ливзан Мария Анатольевна (г. Омск), д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета и проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «ОмГМУ», гл. гастроэнтеролог Омской области

Максимов Валерий Алексеевич (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «РМАПО», академик Российской академии медико-технических наук, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России

Орешко Людмила Саварбековна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Осипенко Марина Федоровна (г. Новосибирск), д.м.н., проф., врач высшей категории, гл. терапевт и гл. гастроэнтеролог г. Новосибирска Минздрава Новосибирской области, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ученый секретарь, член центральной методической комиссии по терапии лечебного факультета, рук. департамента по науке, инновациям и информатизации, член проблемной комиссии по внутренним болезням, член диссертационного совета по внутренним болезням ФГБОУ ВО «НГМУ»

Сайфутдинов Рафик Галимзянович (г. Казань), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии ФГБОУ ДПО «КГМА», гл. гастроэнтеролог Республики Татарстан, председатель Общества гастроэнтерологов РТ, заслуженный деятель науки РТ, академик ЕА АМН, член-корр. АН ВШ, гл. ред. журнала «Дневник казанской медицинской школы»

Скворцов Всеволод Владимирович (г. Волгоград), д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «ВолГМУ»

Ткаченко Евгений Иванович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова», первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент НОГР по Северо-Западному федеральному округу, член правления Ленинградского научного общества терапевтов имени С.П. Боткина

Editorial Board

Editor-in-Chief

Minushkin O. N.
MD, DMSci, professor

Alekseenko S. A.
MD, DMSci, professor

Bordin D. S.
MD, DMSci, professor

Grigoryeva I. N.
MD, DMSci, professor

Eryomina E. Yu.
MD, DMSci, professor

Lazebnyk L. B.
MD, DMSci, professor

Levchenko S. V.
MD, PhD, assistant professor

Livzan M. F.
MD, DMSci, professor

Maksimov V. A.
MD, DMSci, professor

Oreshko L. S.
MD, DMSci, professor

Osipenko M. F.
MD, DMSci, professor

Saifutdinov R. G.
MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V.
MD, DMSci, assistant professor

Tkachenko E. I.
MD, DMSci, professor

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования в точном соответствии с образцом.

Для цитирования: Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Львова Н.В., Легкова К.С., Гордиенко Е.С., Проценко О.А., Магомедрасулова А.В., Шапошникова О.Ф. Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение. *Медицинский алфавит*. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

For citation: Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Lvova N.V., Legkova K.S., Gordienko E.S., Protsenko O.A., Magomedrasulova A.V., Shaposhnikova O.F. Biliary dysfunction (according to recommendations of Rome IV): diagnosis, treatment. *Medical alphabet*. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение

О. Н. Минушкин, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Л. В. Масловский, д.м.н., доцент кафедры¹

Н. В. Львова, к.м.н., в.н.с.²

К. С. Легкова, ординатор кафедры¹

Е. С. Гордиенко, ординатор кафедры¹

О. А. Проценко, ординатор кафедры¹

А. В. Магомедрасулова, ординатор кафедры¹

О. Ф. Шапошникова, ординатор кафедры¹



О. Н. Минушкин



Л. В. Масловский

¹Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

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

Biliary dysfunction (according to recommendations of Rome IV): diagnosis, treatment

O. N. Minushkin, L. V. Maslovsky, N. V. Lvova, K. S. Legkova, E. S. Gordienko, O. A. Protsenko,

A. V. Magomedrasulova, O. F. Shaposhnikova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia,

Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; Moscow, Russia

Резюме

В работе представлены сведения о современных функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта и билиарной системы, основанные на рекомендациях Рим-IV. Приведены собственные исследования, посвященные оценке эффективности лечения билиарных функциональных расстройств препаратом Ниаспам (мебеверина гидрохлорид). Изучено 30 больных с билиарной болью и функциональными расстройствами желчного пузыря. В результате исследований установлено, что симптомы билиарной дисфункции купируются у 83,3% больных, сократительная способность желчного пузыря восстанавливается у 86,7%. Побочные эффекты зарегистрированы не были.

Ключевые слова: билиарная дисфункция, билиарная боль, функциональное билиарное расстройство желчного пузыря, лечение, Ниаспам (мебеверина гидрохлорид).

Summary

The paper presents information on modern functional disorders of the gastrointestinal tract and biliary system, based on the recommendations of the Rome IV. Own studies on the effectiveness of treatment of biliary functional disorders with Niaspam (mebeverine hydrochloride) are presented. We studied 30 patients with biliary pain and functional disorders of the gallbladder. As a result of studies, it was found that the symptoms of biliary dysfunction stop in 83.3% of patients, the contractility of the gallbladder is restored in 86.7%. No side effects have been reported.

Key words: biliary dysfunction, biliary pain, functional biliary gallbladder disorder, treatment, Niaspam (mebeverine hydrochloride).

Билиарная дисфункция является одним из важных и часто встречающихся вариантов функциональных гастроинтестинальных расстройств. В ее генезе ведущее значение играет расстройство моторики желчного пузыря, билиарных путей, тонуса сфинктеров и в итоге – билиарной системы в целом. Ее расстройства, согласно классификации Рим-IV [1], представлены в рубрике E («Расстройства желчного пузыря [ЖП] и сфинктера Одди [СО]»). Предложенная классификация выделяет следующие билиарные функциональные расстройства (БФР).

- E1. Билиарная боль.
- E1a. Функциональное расстройство ЖП.
- E1b. Функциональное билиарное расстройство СО.
- E2. Дисфункция СО панкреатического типа.

Характеристика билиарной боли: локализуется в эпигастрии и (или) в правом подреберье и сочетается с пятью признаками – длительностью стойкой боли 30 минут и более, рецидивированием с различными интервалами, интенсивность ее заставляет прервать обычную деятельность, существенно может быть связана с мо-

торикой кишечника (< 20%), а также с изменением положения и кислотной супрессией (< 20%). Выделяют также подтверждающие критерии: тошнота, рвота, иррадиация в спину и правую подлопаточную область, прерывание ночного сна.

Основные виды БФР (E1a, E1b, E2) формируются ЖП и измененным тонусом СО.

Анатомо-морфологические структуры, которые формируют билиарную дисфункцию, представлены на рисунке.

Изображение представляет те образования билиарной системы, на которых основаны современные представления о функциональных рас-

Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки по F.N. Netter, 1998 [1]

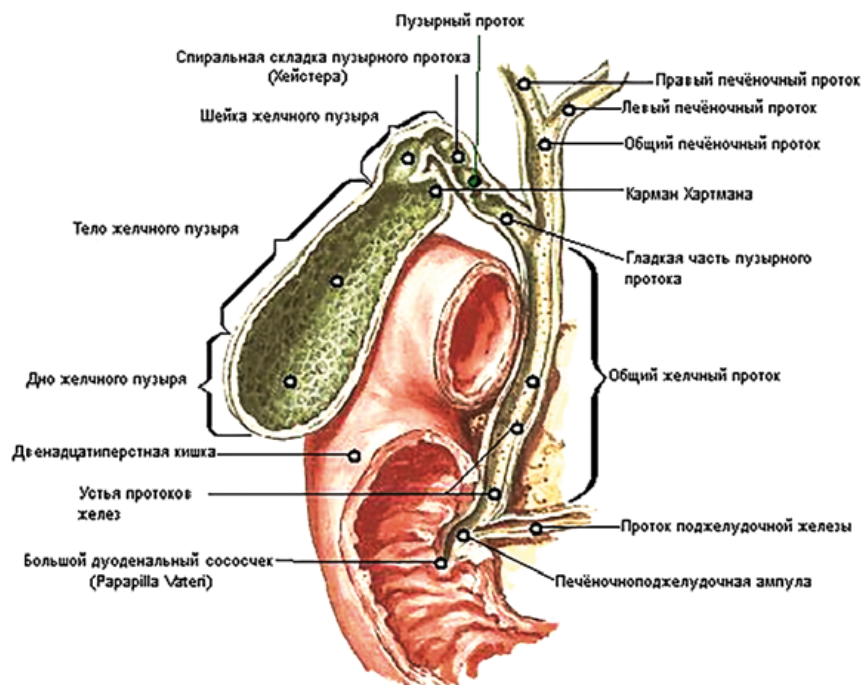


Рисунок. Анатомо-морфологические структуры, формирующие билиарную дисфункцию.

стройств. Основная масса билиарных протоков расположена в печени. Максимально, в чем она принимает участие, это в формировании градиента давления и тока желчи от печеночных структур, синтезирующих желчь, к центральным образованиям (см. рис.). Одним из экспертных методов оценки моторики ЖП является динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ), при проведении которой с помощью провокационных проб в виде желчегонного завтрака или внутривенного введения холецистокинина можно установить гипо- или гипермоторные нарушения. Так, в норме после стимуляции объем ЖП уменьшается на 40%, больший или меньший объем является следствием моторных нарушений. В клинической практике наиболее простым и доступным способом является ультразвуковое исследование (УЗИ) с желчегонным завтраком. ФБР СО определяются наличием билиарной боли, повышением уровня печеночных ферментов или расширением холедоха, отсутствием камней или другой органической патологии в протоках.

Уточняющими критериями являются: нормальный уровень амилазы и липазы; данные монотрии СО; изменения, выявленные при ДГБСГ.

По рекомендациям РИМ-IV, лечение следует начинать с фармакотерапии, а нередко и полностью обходиться ей. Так как основными формами БФР являются спастические или гипотонические расстройства, то в лечении используются препараты, обладающие антиспастической активностью, либо регуляторы моторики. Из группы антиспастических наиболее выраженной активностью обладает мебеверина гидрохлорид, который, по сравнению с другими спазмолитиками, практически селективно расслабляет гладкую мускулатуру пищеварительного тракта, не расслабляя сосудистую стенку и не вызывая системных эффектов [2, 3, 4]. По механизму действия мебеверин относится к блокаторам натриевых каналов, что опосредованно приводит к закрытию кальциевых каналов и уменьшению мышечных сокращений. Существенным преимуществом мебеверина гидрохлорида является наличие нормализующего действия на мышечную стенку желудочно-кишечного тракта с отсутствием эффекта рефлекторной гипотонии.

Заключая раздел, хотелось бы подчеркнуть, что в последние годы функциональные расстройства желу-

дочно-кишечного тракта и билиарной системы, в том числе, начинают занимать ведущие позиции в клинической практике.

В рекомендациях Рим-IV представлены критерии диагностики функциональных расстройств ЖП и СО. Для функциональных расстройств ЖП показано исследование его сократительной способности. По характеру опорожнения – это гипо- или гипертония (из наиболее доступных – УЗИ с желчегонным завтраком). При этом должна быть исключена органическая патология сфинктеров и протоков, в том числе и камни протоков. Таким образом, в динамическом плане следует различать первичную билиарную дисфункцию, которая отвечает критериям Рим-IV, и вторичную, связанную с органической патологией ЖП, печени, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки и системной патологией (мио- и нейропатии). В связи с этим в комплекс обследования должны быть включены биохимические тесты (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, амилаза, липаза), УЗИ органов гепатобилиарно-панкреатической зоны, гастроскопия для исключения патологии СО и околофатеральной зоны, рентгенологическое исследование для исключения (подтверждения) гастродуоденального стаза.

После завершения обследования может (должен) быть сформулирован диагноз (примеры представлены):

1. билиарная дисфункция (спастическая дисфункция желчного пузыря, фракция выброса 70%);
2. билиарная дисфункция (спастическая дисфункция желчного пузыря, фракция выброса 75%; билиарная дисфункция сфинктера Одди);
3. билиарная дисфункция (гипотония желчного пузыря, фракция выброса 30%; дисфункция сфинктера Одди, панкреатический тип).

Важным положением рекомендаций Рим-IV является то, что преимущественным видом лечения вновь становится фармакотерапия [1]; нередко различные расстройства сочетаются – необходимо это сочета-

ние установить, определить общие механизмы патогенеза, чтобы свести к минимуму фармакотерапию при определенных сочетанных функциональных расстройствах.

На отечественном фармакологическом рынке в последние годы появился миотропный спазмолитик (из группы мебеверина гидрохлорида) Ниаспам, который может оказаться эффективным при дисфункции ЖП вследствие нормализации градиента давления (на уровне «желчные пути – кишечник») и при спастической дисфункции СО вследствие спазмолитического эффекта. Это побудило нас оценить эффективность Ниаспама в лечении функциональных расстройств билиарной системы.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность курсового приема препарата Ниаспам в дозе 200 мг два раза в сутки в течение 28 дней у больных с дисфункцией ЖП и (или) дисфункцией СО.

Задачи исследования

1) Оценить влияние Ниаспама на сократительную способность ЖП и тонус СО. 2) Оценить влияние препарата на моторику кишечника, по данным электромиографии. 3) Оценить влияние курсового лечения Ниаспамом на клинико-лабораторные показатели (общий анализ крови, биохимические показатели – АЛТ, АСТ, общий белок, холестерин, щелочная фосфатаза). 4) Оценить приверженность больных к лечению и его переносимость.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, отвечающие критериям билиарных функциональных расстройств и имеющие: 1) E1 – билиарную боль; 2) E1a – функциональное расстройство ЖП; 3) E1b – функциональное расстройство СО билиарного типа; 4) E2 – функциональное расстройство СО панкреатического типа.

Критерии не включения: 1) пациенты моложе 18 и старше 99 лет; 2) пациенты, имеющие обострение язвенной болезни, заболевания печени, перенесшие операцию на желудке и кишечнике, желчных

путях; 3) пациенты с системными заболеваниями (склеродермия и др.), с сердечно-сосудистой и легочной патологией в стадии декомпенсации, со злокачественными заболеваниями, ВИЧ-инфицированные; 4) беременные или планирующие беременность женщины; 5) принимающие по поводу сопутствующих заболеваний спазмолитики; 6) не переносящие мебеверин.

Критерии исключения: отказ пациента от исследования.

Критериями оценки эффективности служили:

- динамика боли по следующим градациям:
 - 1 балл – боль отсутствует,
 - 2 балла – выраженность боли слабая (можно не замечать, если не думать о ней),
 - 3 балла – выраженность боли умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность),
 - 4 балла – выраженность боли сильная (нарушает дневную активность и сон),
 - 5 баллов – сильная боль (значительно нарушает дневную активность, сон, требуется отдых);
- динамика моторной функции кишечника, по данным электромиографии;
- динамика сократительной активности ЖП и тонуса СО (по результатам УЗИ с нагрузкой сорбитом – 20 г на 100 мл воды [5]. Это исследование позволяет одновременно оценить сократительную способность ЖП и тонус

СО по динамике диаметра общего желчного протока до и после нагрузки сорбитом.

Статистический анализ: для обработки данных были использованы методы описательной статистики. Проверку выборок осуществляли тестом Колмогорова-Смирнова. Сравнение выборок проводили с применением t-критерия Стьюдента, Z-критерия Уилкоксона. Анализ различий частот признаков в независимых группах проведен с использованием критерия χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса.

Результаты исследования

К исследованию было принято 30 больных (7 мужчин и 23 женщины), средний возраст $44,0 \pm 15,3$ года. Больные были разделены на две подгруппы: первая – 15 больных с функциональным расстройством ЖП (ФР ЖП – E1a); вторая – 15 больных с ведущим проявлением – билиарная боль (ББ-E1).

Исходно все больные имели боли в эпигастрии или в правом подреберье продолжительностью 30 минут и более, прерывающие общую активность, рецидивирующие через разные промежутки времени. Боль не была связана с нарушением моторики кишечника (<20%), несущественно с изменением положения и кислотной супрессией (<20%). Боль, как основное проявление болезни, фиксировалась $3,6 \pm 0,6$ года. Те или иные формы лечения больные использовали весь период болезни

Таблица 1
Результаты изучения влияния препарата «Ниаспам» на болевой синдром у больных с функциональным расстройством ЖП и билиарной болью (n = 30)

Показатель	Исходно	14-й день	28-й день	Статистика, p 14-й день 28-й день
Частота болей, n (%)	30 (100%)	17 (56,6%)*	5 (16,7%)**	1. $\chi^2 = 14,1$; p < 0,001 2. $\chi^2 = 8,6$; p < 0,004
Интенсивность боли (балл)	$3,3 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,7^*$	$1,2 \pm 0,6^{**}$	1. Z = 4,78; p = 0,00002 2. Z = 2,35; p = 0,01800
Болезненность при пальпации в правом подреберье, n (%)	27 (90,0%)	11 (36,7%)*	5 (16,7%)*	1. $\chi^2 = 19,9$; p < 0,001 2. $\chi^2 = 8,6$; p < 0,004
Болезненность при пальпации в эпигастрии, n (%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	2 (6,6%)	n/d

Примечание: * – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны; ** – различия по сравнению с данными за 14-й день достоверны; Z – критерий Вилкоксона; n/d – не достоверно.

Таблица 2
Изучение влияния лечения Ниаспамом на клинические проявления

Симптомы	Исходно, n (%)	14-й день, n (%)	28-й день, n (%)	Статистика, p
Горечь во рту	9 (30,0%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)*	$\chi^2 = 8,4$; $p < 0,004$
Тошнота	11 (36,7%)	6 (20,0%)*	4 (13,3%)*	$\chi^2 = 7,5$; $p = 0,007$
Чувство быстрого насыщения	10 (33,3%)	9 (30,0%)	3 (10,0%)*	$\chi^2 = 7,912$; $p = 0,005$
Тяжесть в эпигастрии	13 (43,3%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)*	$\chi^2 = 10,8$; $p < 0,001$
Тяжесть в правом подреберье	10 (33,3%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)*	$\chi^2 = 5,9$; $p = 0,015$
Метеоризм	13 (43,3%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)*	$\chi^2 = 10,8$; $p < 0,001$
Запоры	9 (30,0%)	9 (30,0%)	7 (23,3%)	н/д
Послабление стула	6 (20,0%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)*	$\chi^2 = 5,4$; $p = 0,020$
Прерывистый сон	6 (20,0%)	2 (6,7%)	0*	$\chi^2 = 8,3$; $p = 0,004$
Повышенная утомляемость	13 (43,3%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)*	$\chi^2 = 7,8$; $p = 0,006$

Примечание: * – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны; н/д – не достоверно.

(лечение не проводилось минимум за месяц до проведения настоящего исследования).

Результаты влияния препарата Ниаспам на боль представлены в табл. 1.

Представленные данные свидетельствуют о достоверном уменьшении частоты и интенсивности болей, болезненности при пальпации в правом подреберье к 14-му дню терапии. Выявленная положительная динамика продолжалась и к 28-му дню лечения – 83,3% пациентов к моменту окончания исследования не предъявляли жалобы на боли. Средний срок купирования болей составил $11,1 \pm 1,3$ дня. Болезненность при пальпации в эпигастрии, исходно наблюдавшаяся у 3 больных, сохранилась к концу лечения у 2 пациентов.

Результаты влияния лечения Ниаспамом на выраженность клини-

ческих проявлений представлены в табл. 2, из данных которой видно, что у значительной части больных наблюдался билиарный диспептический синдром (горечь, тошнота, чувство быстрого насыщения, тяжесть в эпигастрии). Те или иные ощущения со стороны кишечника (метеоризм, изменение стула и общие расстройства) фиксировались менее чем у 20% больных, носили сопутствующий характер и не имели органической природы формирования.

Из представленных в табл. 2 данных следует, что на фоне лечения (к 28-му дню) фиксировалось уменьшение частоты и выраженности всех анализируемых симптомов. Средний срок купирования составил $10,7 \pm 1,1$ дня. При этом из дневника наблюдений установлено, что динамичными были и общие расстройства – утом-

ляемость, сон, изменения стула. Это дало нам основание связать указанные компоненты болезни с купированием основного симптомокомплекса (боль, билиарная диспепсия).

Изучение сократительной способности ЖП с определением его объема исходно (натощак), через 15 и 30 минут после стимулирующего «завтрака» (20 г сорбита в 100 мл воды) проводили УЗИ до лечения, через 14 и 28 дней. Результаты представлены в табл. 3.

Из данных, представленных в таблице, следует, что у больных с ФРЖП (15 больных) исходно фиксировалась сниженная сократительная способность ЖП (У1а). В процессе лечения (14-й день) фракция выброса постепенно восстанавливалась с нормализацией к 28-му дню, что в определенной степени было связано с купированием спазма СО. О последнем судили по изменению просвета общего желчного протока.

У больных с билиарной болью (Е1) сократительная способность ЖП была нормальной и не менялась в процессе лечения Ниаспамом.

Таким образом, проводимое лечение Ниаспамом сопровождается восстановлением сократительной способности ЖП, что в значительной мере связано с уменьшением давления в ОЖП за счет купирования спазма СО. При отсутствии снижения сократительной функции ЖП лечение Ниаспамом не ведет к ее развитию. Так как пассаж желчи по билиарным

Таблица 3
Результаты изучения сократительной способности желчного пузыря у больных ФРЖП и ее изменения под влиянием лечения Ниаспамом

Показатель	До лечения	14-й день лечения	28-й день лечения
Сниженная сократительная способность ЖП, n (%)	15 (50%)	7 (23,3%)* $\chi^2 = 8,3$ $p = 0,004$	2 (6,6%)* $\chi^2 = 19,5$ $p = 0,001$
Нормальная сократительная способность ЖП, n (%)	15 (50%)	23 (76,7%)	28 (93,3%)
Максимальное опорожнение ЖП у больных ББ, (%)	$52,8 \pm 10,7$	$55,1 \pm 13,2$ $T = 0,8$; $P = 0,4$	$56,9 \pm 10,5$ $T = 1,8$; $P = 0,08$
Максимальное опорожнение ЖП у больных ФРЖП, (%)	$26,4 \pm 5,4$	$43,2 \pm 14,3^*$ $T = 4,5$; $P = 0,0004$	$49,9 \pm 9,3^*$ $T = 10,0$; $P = 0,00001$

Примечание: * – различия по сравнению с исходными показателями достоверны; T – критерий Стьюдента.

путям в значительной мере связан с градиентом давления, а в его формировании участвует и кишечник, то мы провели изучение моторики кишечника, чтобы четко определить его исходные нарушения и влияние лечения Ниаспамом на эти расстройства. Моторику кишечника изучали методом электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ) на аппарате «Гастроскан ГЭМ». Исследование проводилось после отмены лечения и 12-часового голодания в положении лежа в течение 40 минут. Оценивали относительную электрическую активность, коэффициент ритмичности и коэффициент сравнения. На основании полученных данных (табл. 4) выносили заключение о характере моторики разных отделов желудочно-кишечного тракта.

Приведенные в таблице данные показали, что нарушения моторики наблюдались у 86,7% больных, при этом в подавляющем большинстве случаев (84,6%) имелась гиперкинетическая дискинезия в различных отделах желудочно-кишечного тракта в тех или иных сочетаниях. После курса лечения нормальные показатели ЭГЭГ отметили в 56,7% случаев, что свидетельствует о нормализующем влиянии препарата Ниаспам на моторику кишечника, это способствует восстановлению градиента давления (билиарные пути – кишечник) и нормализует пассаж желчи.

Результаты оценки безопасности, переносимости и приверженности к лечению препаратом Ниаспам

Оценка безопасности и переносимости лечения Ниаспамом осуществлялась на основании регистрации побочных эффектов в дневнике наблюдения и динамики биохимических показателей (табл. 5)

Таблица 4
Результаты изучения моторной функции кишечника, по данным электрогастроэнтерографии, до и после лечения

Заключение ЭГЭГ	До лечения, n (%)	После лечения, n (%)
Гипермоторная дискинезия желудка	5	0
Гипермоторная дискинезия желудка и двенадцатиперстной кишки	7	0
Гипермоторная дискинезия двенадцатиперстной кишки	1	0
Гипермоторная дискинезия двенадцатиперстной и тощей кишок	2	0
Гипермоторная дискинезия тощей и подвздошной кишок	2	3
Гипермоторная дискинезия двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок	1	2
Гипермоторная дискинезия желудка, подвздошной и толстой кишок	8	1
Гипермоторная дискинезия подвздошной кишки	0	4
Гипермоторная дискинезия толстой кишки	0	1
Гипомоторная дискинезия толстой кишки	4	2
Всего		
Нарушенная моторика, n (%)	26 (86,7%)	13 (43,3%)
Норма, n (%)	4 (13,3%)	17* (56,7%) ($\chi^2 = 10,5$; $p = 0,002$)

Таблица 5
Биохимические показатели до и после курса лечения Ниаспамом ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
АЛТ (7–35 Ед/л)	24,9 ± 8,9	24,8 ± 7,5
АСТ (7–35 Ед/л)	26,0 ± 8,1	25,0 ± 7,7
ЩФ (26–115 Ед/л)	76,4 ± 20,1	74,6 ± 15,2
Билирубин (1,1–21,0 мкмоль/л)	14,1 ± 3,9	14,4 ± 4,1
Амилаза (22,0–80,0 Ед/л)	64,4 ± 16,8	64,9 ± 14,9

За время исследования побочных эффектов не наблюдали, изменений в биохимических показателях также не отметили. Это позволяет сделать заключение о безопасности лечения Ниаспамом (при курсовом лечении).

Отдельным разделом исследования была оценка приверженности, переносимости и удовлетворенности пациентов терапией согласно разработанной анкете. Каждое утверждение

в отношении удобства применения, ценовой доступности, переносимости и улучшения самочувствия оценивалось в баллах от 1 (полностью не удовлетворен) до 5 (полностью удовлетворен). Определяли частоту выявления каждого утверждения и рассчитывали средний балл по шкале Лайкерта для каждой из определяемых позиций. Анкета и результаты опроса представлены в табл. 6.

Таблица 6
Оценка приверженности, переносимости и удовлетворенности пациентов терапией препаратом Ниаспам, n (%)

Утверждение	...полностью не удовлетворен (1 б)	...не удовлетворен (2 б)	...и удовлетворен, и не удовлетворен (3 б)	...удовлетворен (4 б)	...полностью удовлетворен (5 б)
Удобством применения...	1 (3,3%)			6 (20,0%)	23 (76,6%)
Доступностью стоимости...			5 (16,6%)	5 (16,6%)	20 (66,6%)
Переносимостью...	1 (3,3%)			3 (10,0%)	26 (86,7%)
Улучшением самочувствия на фоне приема препарата...		2 (6,6%)	2 (6,6%)	9 (30,0%)	17 (56,7%)

Изучение процентного соотношения показало, что удовлетворены и полностью удовлетворены удобством применения 96,7 %, ценовой доступностью – 83,2 %, переносимостью препарата – 96,7 %, улучшением самочувствия – 86,7 % пациентов. Средний балл по пятибалльной шкале Лайкерта составил: по удобству применения – $4,7 \pm 0,1$; по ценовой доступности – $4,5 \pm 0,1$; по переносимости – $4,8 \pm 0,1$; по улучшению самочувствия по фоне приема препарата Ниаспам – $4,4 \pm 0,2$.

Таким образом, результаты оценки приверженности, переносимости и удовлетворенности терапией свидетельствуют о высокой эффективности, хорошей переносимости, удобстве применения и доступной для большинства больных цене препарата Ниаспам.

Обсуждение

Настоящее исследование оценивало эффективность и безопасность курсового лечения препаратом Ниаспам больных с функциональными билиарными расстройствами. Результаты исследования показали его высокую эффективность в отношении основного симптома ФБР – боли. К концу лечения 83,3 % пациентов не предъявляли жалобы на боли. Средний срок купирования болей составил $11,1 \pm 1,3$ дня.

К 28-му дню также наблюдалось достоверное снижение частоты практически всех симптомов билиарной дисфункции, а также симптомов, сопровождающих как любое органическое, так и функциональное расстройство (утомляемость, расстройство сна). Последнее можно связать с исчезновением или уменьшением интенсивности боли и БФР. Средний срок купирования симптомов билиарной дисфункции составил $10,7 \pm 1,1$ дня.

Результаты изучения сократительной способности ЖП показали, что при изначально сниженной фракции выброса ЖП (пациенты с ФРЖП)

лечение приводило к достоверному улучшению максимального опорожнения ЖП и уменьшению количества больных со сниженной сократительной способностью ЖП. К 28-му дню терапии нормализацию сократительной способности наблюдали у 86,7 % больных (у 13 из 15). У 15 пациентов с ББ сократительная способность ЖП была нормальной исходно и не менялась в процессе лечения. Таким образом, терапия Ниаспамом сопровождалась улучшением сократительной способности ЖП и восстановлением фракции выброса, не влияя на сохранную функцию. Объяснение полученных данных состоит в том, что действие Ниаспама на сократительную способность ЖП не прямое, а опосредованное. Препарат, как показали данные ЭГЭГ, оказывает нормализующее действие на моторику кишечника, достоверно снижая частоту гиперкинетических дискинезий разных отделов кишечной трубки, при этом гипомоторные расстройства не развиваются. Это приводит к нормализации давления в просвете желудочно-кишечного тракта с восстановлением градиента давления (желчный пузырь – кишка) и сократительной способности ЖП. Вторым компонентом, влияющим на восстановление сократительной способности ЖП, является уменьшение, купирование спазма СО, что доказывается динамическим изменением просвета ОЖП.

По оценкам пациентов, переносимость лечения Ниаспамом была отличной у 26 (86,7 %) пациентов, хорошей – у 3 (10 %), неудовлетворительной – у 1 (3,3 %) больного.

Эффективность 17 (56,7 %) пациентов охарактеризовали как отличную, 9 (30 %) – как хорошую, 2 (6,6 %) – как удовлетворительную, и 2 (6,6 %) – как неудовлетворительную. Эти данные нельзя рассматривать как окончательные, так как исследование было протокольным и мы не могли изменять дозу препарата при недостаточном эффекте. Это составляет перспективу для дальнейших исследований.

Заключение

1. Лечение препаратом Ниаспам больных с функциональными билиарными расстройствами (ББ, ФРЖП) эффективно (в 83,3 %) купирует боли и достоверно уменьшает частоту билиарной дисфункции. Средний срок купирования билиарной боли составил $11,1 \pm 1,3$ дня, функциональных расстройств желчного пузыря – $10,7 \pm 1,1$ дня.
2. Терапия Ниаспамом приводит к улучшению сократительной способности желчного пузыря у 86,7 % пациентов с исходно сниженной фракцией выброса, не влияя на опорожнение желчного пузыря у больных с билиарной болью и сохраненной функциональной активностью желчного пузыря.
3. Лечение функциональных расстройств желчного пузыря Ниаспамом сопровождается восстановлением нарушенной моторики кишечника, восстанавливает кишечное давление и пассаж желчи.
4. Ниаспам хорошо переносится: за время исследования побочных эффектов и изменений в биохимических показателях не наблюдали.
5. Лечение больных билиарной дисфункцией Ниаспамом характеризуется высокой приверженностью к лечению и открывает перспективы его дальнейшего использования.

Список литературы

1. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016, 150, 1262–1279.
2. Минущкин О. Н. Фармакологические подходы к лечению сочетанной функциональной патологии (билиарной и кишечной). *Медицинский совет*, 2018, 14, 78–82.
3. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Цуканов В. В. и др. Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив*; 2018, Т. 90, № 8, 40–47.
4. Степанова Е. В., Лоранская И. Д., Ракитская А. Г., Мамедова А. Д. Билиарные дисфункции. Эффективность спазмолитической терапии. *Эффективная фармакология*. 2020, Т. 16, № 1, 62–70.
5. Минущкин О. Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога. *Лечащий врач*. 2015, № 2, 40–46.

Коморбидность синдрома раздраженного кишечника и ожирения

В. И. Симаненков, д.м.н., проф.

С. В. Тихонов, к.м.н., доцент кафедры

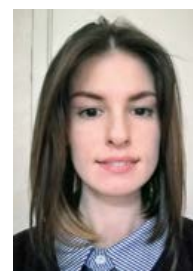
В. Д. Декканова, клинический ординатор



В. И. Симаненков



С. В. Тихонов



В. Д. Декканова

Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Comorbidity of irritable bowel syndrome and obesity

V. I. Simanenkov, S. V. Tikhonov, V. D. Dekkanova

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье приводятся результаты обследования 53 пациентов, проведенного с целью выявления потенциальных механизмов коморбидности ожирения и синдрома раздраженного кишечника. У пациентов с сочетанием данных заболеваний чаще встречается нарушенная гликемия натощак, более выражены и эмоционально окрашены жалобы в отношении внутренних органов, регистрируемые при помощи Гиссенского опросника психосоматических жалоб.

Ключевые слова: ожирение, синдром раздраженного кишечника, микробиота, преддиабет, сахарный диабет, психосоматика.

Summary

The article presents the results of a clinical investigation of 53 patients conducted to identify potential mechanisms of comorbidity of obesity and irritable bowel syndrome. Patients with a combination of these diseases are more likely to experience impaired fasting glycemia, pronounced and emotionally colored complaints on the internal organs, recorded with the Giessen questionnaire of psychosomatic complaints.

Key words: obesity, irritable bowel syndrome, microbiota, prediabetes, diabetes mellitus, psychosomatics.

Введение

Ожирение – хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии и проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания лечения [1]. Согласно эпидемиологическим данным, частота встречаемости ожирения в мире с 1975 по 2014 год утроилась, морбидное ожирение диагностируется у 2,3 % мужчин и 5 % женщин, а по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году 6 % мужчин и 9 % женщин будут иметь ИМТ более 40 кг/м² [2].

Согласно Римским критериям IV, под синдромом раздраженного кишечника (СРК) понимают функциональное расстройство, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере раз в неделю и характеризующейся следующими двумя или более признаками: связь с дефекацией, связь с частотой стула, связь с формой стула. Патофизиология данного расстройства не до конца известна, хотя была показана значимая роль генетических и социальных факторов, особенностей диеты, состава кишечной микрофлоры, особенностей функционирования эндокринных клеток ЖКТ, наличия невыраженного воспаления в кишечной стенке [3]. Распространенность СРК в Европе и Российской Федерации оценивается в 10–15 % [4].

Высокая частота и рост встречаемости СРК и ожирения, их ассоциация с образом жизни, значимая роль в этиопатогенезе социальных и психологических факторов свидетельствуют о возможной коморбидности данных заболеваний. Коморбидность СРК и ожирения может быть обусловлена тем, что органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются не только органами-мишенями, но и активными участниками патогенеза ожирения за счет регулирования потока нутриентов, бактериальных метаболитов, желчных кислот и гормонов. В данном случае имеет место двунаправленная патогенетическая связь.

Эпидемиологические данные о взаимосвязи СРК и ожирения являются неоднозначными. Так, в одних работах приводится информация о более частой, в других – о более редкой встречаемости СРК у пациентов с ожирением [5–6].

В исследовании R. Sadik *et al.* было обследовано 96 больных с СРК. При увеличении ИМТ у пациентов отмечалось увеличение скорости транзита по ободочной и прямой кишкам, частоты жидкого стула, усиление позывов к дефекации [7].

В другом популяционном исследовании, включившем 777 австралийских пациентов, было продемонстрировано, что у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² в 1,4 раза увеличивается риск присутствия частого стула и в 1,5 раза – жидкого стула [8].

В работе F. Cremonini *et al.* при ожирении, вне зависимости от варианта пищевого поведения, чаще встречались

диарейный синдром, констипация, боли в животе и вздутие, данные симптомы носили более выраженный характер по сравнению с пациентами с нормальным весом [9].

В других работах авторы, напротив, указывали, что на фоне абдоминального болевого синдрома, часто провоцируемого приемами пищи, для пациентов с СРК в большей степени будет характерна недостаточная масса тела вследствие снижения калорийности суточного рациона [5, 10, 11].

Неоднозначные данные о связи СРК и ожирения могут быть обусловлены крайне высокой гетерогенностью данных заболеваний. Так, пациент с ожирением может иметь различную степень ожирения, в том числе морбидную, геноидный или андроидный, метаболически здоровый или метаболически нездоровый фенотип, кроме того, ожирение может быть ассоциировано с психологическими проблемами и различными вариантами нарушения пищевого поведения. Пациенты могут страдать СРК с запором, диареей, иметь смешанный или неклассифицируемый тип, у них могут присутствовать личностные расстройства разной степени выраженности. Для каждой из вышеописанных форм заболевания может быть свойственен свой вариант коморбидности.

На кафедре внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ имени И. И. Мечникова были обследованы 53 пациента, страдающие ожирением и СРК, с целью выявления механизмов взаимосвязи данных заболеваний. Исследование механизмов коморбидности является необходимым для более детального изучения патофизиологии и оптимизации терапии заболеваний органов ЖКТ, в частности СРК, и ожирения.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 53 пациента: 15 (28%) мужчин и 38 (72%) женщин со средним возрастом $65,0 \pm 9,9$ года. Все пациенты имели ожирение: средний ИМТ – $35,6 \pm 8,7$ кг/м², обхват бедер – $123,8 \pm 14,5$ см, обхват талии – $120,1 \pm 15,7$ см.

Участникам исследования проводились: эндоскопическое обследование верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; биоимпедансометрия с целью определения компонентного состава организма; лабораторное обследование, включавшее анализ мочи, клинический и биохимический анализ крови (аспарагинаминотрансфераза, аланинаминотрансферазы, общий билирубин, холестерин, триглицериды, глюкоза, мочевины); психометрическое тестирование сокращенным Гиссенским опросником психосоматических жалоб, госпитальной шкалой тревоги и депрессии, голландским опросником пищевого поведения (DEBQ). Для постановки диагноза СРК применялись Римские критерии IV.

Гиссенский опросник психосоматических жалоб разработан в 1967 году психологами Е. Брюхлером и Д. Сне-ром. В 1993 году методика была переведена на русский язык, адаптирована и стандартизована на группе здоровых добровольцев и пациентах с невротическими и психосоматическими расстройствами коллективом психологов психоневрологического института имени В. М. Бехтерева.

Сокращенный вариант опросника содержит 24 вопроса, касающихся соматических жалоб и распределенных по шкалам истощения, гастроэнтерологических, ревматических, кардиологических и общих жалоб. Использование опросника позволяет оценить субъективную картину физических страданий пациента, эмоциональную интерпретацию состояния здоровья.

Голландский опросник DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) был разработан исследователями в 1986 году. Опросник включает 33 вопроса и позволяет выявлять тип девиантного пищевого поведения: экстер-нальный – склонность переест вследствие повышенной реакции на внешние стимулы (внешний вид и запах пищи, реклама пищевых продуктов и т.д.); эмоциоген-ный – гиперфагическая реакция в ответ на выраженные отрицательные или положительные эмоции; ограничи-тельный – намеренное исключение определенных про-дуктов, использование различных диет, что повышает вероятность развития депрессии, эмоционального срыва и рикошетного набора веса.

Опросник «госпитальная шкала тревоги и депрессии» был создан А. Zigmond и R. Snaith в 1983 году. Состоящий из 14 утверждений, он прошел валидизацию во многих странах, включая Российскую Федерацию, и является специфичным и чувствительным методом выявления симптомов тревоги и депрессии.

Статистическая обработка полученных данных прово-дилась при помощи программы Statistica 6.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты

По результатам тестирования голландским опросником пищевого поведения DEBQ у 6 (11,1%) пациентов не было выявлено нарушений пищевого поведения, у 21 (38,9%) пациента определялся эмоциогенный, у 7 (12,9%) – эк-стернальный, у 20 (37,1%) – ограничительный вариант пищевого поведения.

При тестировании госпитальной шкалой тревоги и де-прессии среднее количество баллов по шкале тревоги со-ставило $8,1 \pm 3,4$ балла (субклинический уровень тревоги), по шкале депрессии – $7,6 \pm 3,0$ балла (субклинический уровень депрессии).

Среди пациентов с ожирением в соответствии с Римски-ми критериями IV СРК выявлялся у 25 (46%) пациентов: СРК с преобладанием диареи – у 5 (9%), с преобладанием констипации – у 15 (18%), смешанный вариант – у 5 (9%) пациентов.

При сравнении групп пациентов с ожирением, имеющих и не имеющих СРК, были выявлены следующие статисти-чески значимые отличия: в группе СРК достоверно чаще встречались пациенты с преддиабетом по типу нарушения гликемии натощак – 7 против 2 ($p = 0,020$), в группе СРК был достоверно выше уровень тощаковой глюкозы плазмы крови – $6,6 \pm 1,1$ против $5,9 \pm 0,9$ ($p = 0,040$), уровень сыво-роточного креатинина – $102,4 \pm 11,3$ против $88,3 \pm 9,2$ ($p = 0,040$). У пациентов в группе СРК было достоверно большее количество баллов по всем шкалам Гиссенского опросника: шкала истощения – $11,7 \pm 0,7$ против $8,8 \pm 0,6$ ($p = 0,042$),

гастроэнтерологические жалобы – $6,9 \pm 1,3$ против $3,6 \pm 0,7$ ($p = 0,001$), ревматические жалобы – $13,1 \pm 1,8$ против $10,0 \pm 1,6$ ($p = 0,040$), кардиальные жалобы – $10,6 \pm 2,1$ против $7,5 \pm 2,3$ ($p = 0,034$), общее количество баллов – $42,4 \pm 7,7$ против $30,0 \pm 6,7$ ($p = 0,0055$).

ИМТ и процент жировой массы в организме пациентов не имели статистически значимой корреляции с другими измеряемыми в исследовании параметрами, при этом окружность талии коррелировала с уровнем глюкозы (коэффициент корреляции – 0,84), скоростью оседания эритроцитов (коэффициент корреляции – 0,43), количеством баллов по шкале экстерналичного пищевого поведения опросника DERB-Q (коэффициент корреляции – 0,35), количеством баллов по шкале тревоги (коэффициент корреляции – 0,32).

На рис. приводятся данные о корреляционной связи между окружностью талии и уровнем скорости оседания эритроцитов (СОЭ), количеством баллов по шкале экстерналичного пищевого поведения опросника DEBQ и выраженностью тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии.

Обсуждение результатов

В исследовании были выявлены особенности пациентов с ожирением и СРК, которые могут указывать на потенциальные механизмы коморбидности. При наличии СРК у пациентов с ожирением достоверно чаще выявлялись нарушения углеводного обмена, было выше количество баллов по всем шкалам Гиссенского опросника – истощения, гастроэнтерологических, ревматических, кардиальных жалоб и общего количества баллов.

Для объяснения выявленных закономерностей, следует сказать, что основные причины коморбидности заболеваний можно разделить на две группы:

- внутренние – генетическая предрасположенность, сходный этиопатогенез, роль одной болезни как фактора риска другой и причины патоморфоза сопутствующей патологии, единые инволютивные изменения в органах и тканях;
- внешние – состояние экологии, сходный образ жизни и социально-психологический статус, схожий антигенный состав микробиома пациента, лекарственная коморбидность [12].

Более выраженная субъективная оценка физического и эмоционального дискомфорта, регистрируемого Гиссенским опросником психосоматических жалоб, может быть связана с генетическими и психологическими механизмами коморбидности СРК и ожирения.

Генетическая предрасположенность к развитию коморбидности СРК и ожирения может реализовываться на уровне серотонинового звена. Серотонин является основным нейротрансмиттером в ЦНС и ЖКТ, при этом 95 % серотонина синтезируется в ЕС-клетках ЖКТ. Серотонин относится к веществам, неспособным преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать в ЦНС. Существует семь семейств рецепторов серо-

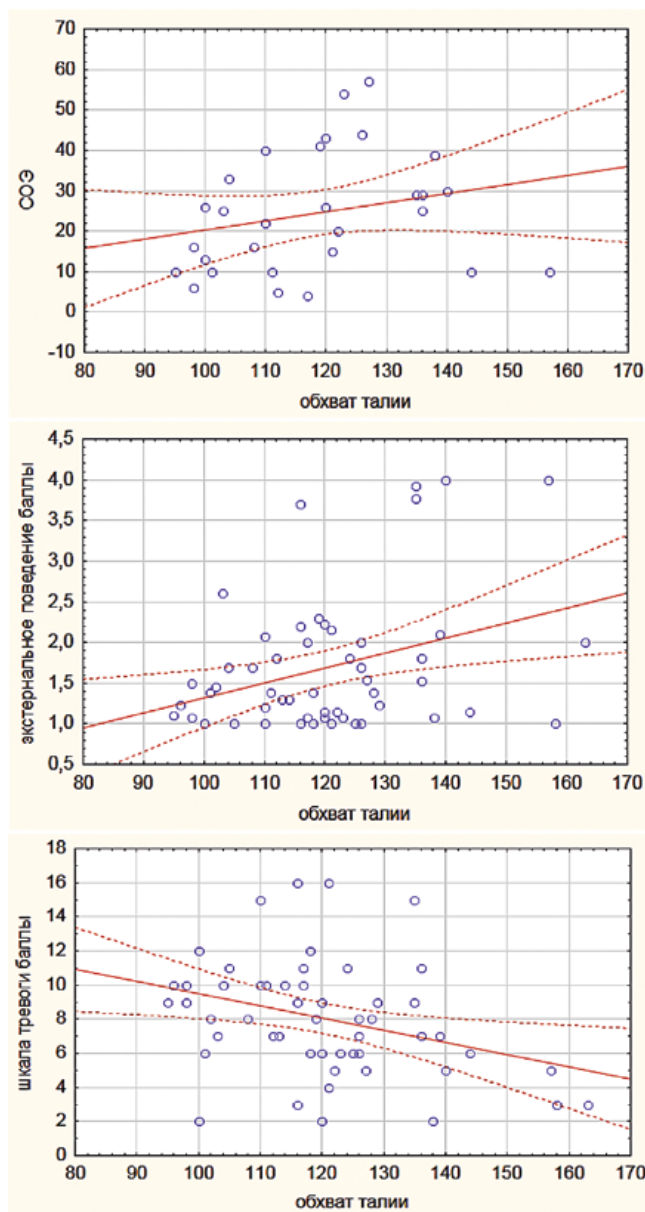


Рисунок. Корреляционные связи между окружностью талии и уровнем СОЭ, количеством баллов по шкале экстерналичного пищевого поведения опросника DEBQ, выраженностью тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии.

тонина, идентифицированных к настоящему времени, из этих семи рецепторов 5НТ 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й и 7-й играют ключевую роль в опосредовании кишечных реакций. Около 50 лет назад в исследовании К. Kußola *et al.* было продемонстрировано изменение физиологии серотониновой регуляции у пациентов с СРК, в частности увеличения количества энтерохромаффинных клеток в стенке кишечника [13].

Основные нейротрансмиттерные теории указывают на важную роль серотонина и дофамина в патогенезе ожирения:

- гипотеза дефицита вознаграждения утверждает, что избыточное потребление пищи возникает вследствие недостаточности допаминергической стимуляции, определяющей возникновение чувства удовольствия от потребления пищи [14];

- гомеостатическая гипотеза указывает на недостаточную активность серотонинового звена в гипоталамусе, что приводит к чрезмерному потреблению пищи из-за нарушения гомеостатической регуляции [15].

В ЦНС мишенью серотонина является меланокортиновая система, в которой под воздействием серотонина синтезируется и высвобождается альфа-меланоцитостимулирующий гормон, служащий причиной уменьшения количества принимаемой пищи [16].

В исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с избыточным весом и умеренным ожирением, а также у близнецов с ожирением отмечается повышенная активность белка, отвечающего за реаптейк серотонина, что может иметь следствием недостаточную концентрацию серотонина в синаптической щели в ЦНС и приводить к увеличению потребления пищи [17].

Дисбаланс серотониновой регуляции в ЦНС также играет важную роль в патогенезе расстройств депрессивного спектра, часто встречающихся при ожирении и СРК [18]. При этом расстройства депрессивного спектра могут вызывать снижение порога болевой чувствительности, что формирует более выраженную субъективную оценку физического и эмоционального дискомфорта, определяемого при заполнении Гиссенского личностного опросника.

Более частая встречаемость нарушения гликемии натощак у пациентов с коморбидностью СРК и ожирения может быть связана с психосоматическими особенностями таких пациентов, особенностью кишечной микробиоты.

Микрофлора кишечника признается одним из основных регуляторов работы кишечного-мозгового оси, что опосредуется нервными, иммунными и эндокринными механизмами. Данный факт нашел отражение в том, что некоторые авторы называют эту ось *brain – gut – enteric microbiota axis*, то есть кишечного-мозговой микробиотической. Кишечная микрофлора непосредственно участвует в переваривании поступающих нутриентов, регуляции моторики ЖКТ, модуляции болевых импульсов и иммунных реакций [19].

Хронический стресс, часто лежащий в основе и ожирения, и СРК, может индуцировать ускоренную перистальтику ЖКТ за счет повышения концентрации в крови укоротиннов, что в свою очередь ведет к количественно-качественным изменениям в микробиоме. Экспериментально данное предположение было подтверждено в работах М. Bailey *et al.*, в которых было выявлено снижение количества лактоотрофных бактерий на фоне ускоренного кишечного транзита, наблюдаемого при стрессе [20].

Ускорение или замедление перистальтических волн обуславливает изменение рН в просвете кишечника, что влияет на выработку слизи и доставку пребиотиков к микроорганизмам. Эти изменения провоцируют нарушения в кишечном микробиоценозе, негативно влияющие на нормальную микрофлору [21]. У находящихся в неблагоприятной среде микроорганизмов изменяется метаболическая активность, нарушается баланс короткоцепочечных жирных кислот и различных пептидов в просвете кишки, что в свою очередь еще в большей степени изменяет моторику кишечника [22–24].

Другой механизм модулирующего влияния психопатологических состояний на течение ожирения и СРК может быть связан с непосредственным воздействием основных гормонов стресса катехоламинов на бактериальные клетки. Бактерии в микробиоценозе способны общаться между собой и с организмом хозяина, секретируя различные биологически активные вещества в просвет кишки. Под чувством кворума (англ. *quorum sensing*) понимают способность некоторых бактерий общаться и координировать свое поведение за счет передачи молекулярных сигналов [25]. N-ацильные гомосериновые лактоны являются основными аутоиндукторами грамотрицательных бактерий, тогда как в передаче межклеточных сигналов у грамположительных бактерий ключевую роль играют олигопептиды [26]. На сегодняшний день наиболее изученным индуктором бактериальных клеток является аутоиндуктор 3- α , относящийся к эукариотической норадренергической сигнальной системе. Аутоиндуктор 3- α взаимодействует с рецептором QseC на поверхности бактериальной клетки, что приводит к экспрессии ключевых генов, связанных с вирулентностью и подвижностью, включая ген, контролирующий развитие жгутика [27]. Норадреналин является гомологом 3 α -QseC-системы, что обуславливает изменение активности ряда условно патогенных кишечных бактерий на фоне стресса. Данный механизм хорошо изучен на модели развития энтероколита, вызванного энтерогеморрагической *E. coli*, на фоне сильного эмоционального потрясения [28].

Взаимодействие между бактериями и ЦНС макроорганизма также опосредуется энтерохромаффинными клетками. Данные клетки располагаются в слизистой оболочке кишечника таким образом, что являются промежуточным звеном между энтеральной микробиотой и афферентными и эфферентными нервными волокнами, что способствует возникновению двунаправленной связи. При этом ряд веществ, выделяемых энтерохромаффинными клетками, в частности инкретины, обладают выраженным влиянием на пищевое поведение человека [29].

Известно, что у людей с ожирением и метаболическим синдромом степень выраженности микробиотических нарушений коррелирует с ИМТ, а на фоне увеличения ИМТ отмечается снижение метаболической активности молочнокислых бактерий и численности популяции *Bacteroides* на фоне увеличения популяции *Firmicutes* [30–32].

Недавние исследования ученых из Наньчанского университета (Китай) выявили способность лактобактерий синтезировать ГАМК в организме человека в больших количествах [33]. Так, были выделены штаммы, способные продуцировать ГАМК в количествах, превышающих 100 г/л [34]. Кроме того, в экспериментальной модели на мышах у бактерий рода *L. rhamnosus* была обнаружена способность повышать экспрессию ГАМК-рецепторов в головном мозге, причем данный эффект не развивался у ваготомированных животных [35]. Известно, что, кроме функции ключевого тормозного медиатора, ГАМК обладает иммуномодулирующим и гипотензивными влияниями, а также стимулирует синтез инсулина в поджелудочной железе [36]. На данном механизме

может основываться коморбидность функциональных заболеваний кишечника, ожирения и метаболического синдрома.

В ряде работ было продемонстрировано, что у пациентов с ожирением отмечается пролиферация метанопродуцирующей микрофлоры в кишечнике, что ассоциировано с диарейным конституциональным вариантом СРК, тогда как пролиферация водородопродуцирующей флоры ассоциирована с диарейным вариантом СРК [37–39].

У пациентов с ожирением и СРК могут иметься более выраженные дисбиотические сдвиги. Учитывая активное участие кишечных микроорганизмов в мальдигестии и мальадсорбции углеводов и других нутриентов, регуляции функциональной активности энтерохромаффинных клеток, продуцирующих в том числе инкретины, у пациентов могут формироваться преддиабетические изменения.

Прямая корреляционная связь окружности талии с уровнем глюкозы, скоростью оседания эритроцитов может быть связана с тем, что у пациентов с выраженным висцеральным ожирением чаще встречаются инсулинорезистентность, сахарный диабет, субклиническое воспаление. Обратная корреляционная связь между величиной окружности талии и количеством баллов по шкале тревоги является более трудной для объяснения. Возможно, это связано с тем, что пациентами с ожирением пища часто воспринимается в качестве противотревожного и антидепрессантного средства. При этом более выраженное переедание, сопровождающееся увеличением окружности талии, способствует уменьшению выраженности тревоги. Кроме того, на фоне висцерального ожирения инсулинорезистентность и субклиническое воспаление могут обуславливать возникновение структурно-функциональных изменений в центральной нервной системе, что может уменьшать симптоматику функциональных расстройств.

Заключение

СРК влияет на течение ожирения за счет регулирования потока нутриентов, бактериальных метаболитов, гормонов, желчных кислот. Данные вещества оказывают непосредственное влияние как на жировую ткань, так и на ЦНС, регулируя пищевое поведение. Жировая ткань способна оказывать влияние на ЖКТ за счет механического давления, а также за счет субклинического воспаления.

Объективные трудности выявления механизмов коморбидности связаны с клинической и патогенетической гетерогенностью СРК и ожирения. Также важную роль в понимании связи СРК и ожирения может играть их временная связь: СРК, предшествующий развитию ожирения; ожирение, предшествующее развитию СРК; параллельное развитие СРК и ожирения.

Вариант предшествования СРК ожирению является более трудновыполнимым, поскольку для пациентов с гастроэнтерологическими жалобами чаще характерно ограничительное поведение в плане приема пищи, в особенности в случае присутствия диарейного синдрома.

Более частым вариантом коморбидности СРК и ожирения представляется ситуация, когда развитие ожирения предшествует появлению кишечных жалоб. Ожирение,

в особенности его морбидная форма, как правило, сопровождается субклиническим генерализованным воспалением, при котором на уровне кишечной стенки возникают изменения, предрасполагающие к развитию СРК: изменения цитокинового профиля, экспрессии сигнальных рецепторов и белков плотных контактов, качественного и количественного составов кишечной микрофлоры.

Вариант параллельного развития СРК и ожирения может быть связан с общностью звеньев патогенеза, в частности воздействием схожих социально-психологических факторов риска, хроническим стрессированием, нарушением способности адекватно реагировать на стрессовые ситуации, склонностью к социальной изоляции, развитием психопатологических расстройств.

Следует признать, что гипотеза о предшествовании ожирения развитию СРК является дискуссионной. К примеру, в случае длительного протекания ожирения у пациента, как правило, возникают метаболические нарушения обмена холестерина, углеводов, мочевой кислоты, которые вызывают возникновение структурно-функциональных изменений в органах ЖКТ. Так, в случае развития у пациента с ожирением сахарного диабета второго типа нарушения частоты и консистенции стула могут быть обусловлены развившейся автономной диабетической нейропатией.

Доклинические и клинические исследования демонстрируют, что повышение проницаемости слизисто-эпителиального барьера играет основную роль в патогенезе функциональных и органических заболеваний ЖКТ. Причиной повышения проницаемости кишечного барьера могут являться не только генетические факторы, но и хронический стресс, изменение кишечной микробиоты, гиперкалорийная диета, то есть основные факторы риска развития ожирения [40].

Расширение межклеточных пространств, возникающее вследствие недостаточности оклюдинов и клаудинов, приводит к развитию субклинического воспаления на уровне слизистой, приводит к возникновению висцеральной гиперчувствительности. Субклиническое воспаление может играть важную роль в возникновении метаболических нарушений у пациентов с избыточным весом и ожирением [41].

Ребамипид (Ребагит®) является лекарственным препаратом, оказывающим доказанное влияние на повышенную проницаемость слизистой оболочки ЖКТ на презептимальном, эпителиальном и постэпителиальном уровнях защиты за счет стимуляции слизиобразования, регенерации клеток эпителия, восстановления зон плотных контактов и улучшения локальной гемодинамики [42, 43].

Клинические исследования, проведенные в последние годы, отечественные и зарубежные рекомендации свидетельствуют о том, что Ребагит® является эффективным лекарственным средством у пациентов с различными заболеваниями органов ЖКТ, включая СРК, в основе которых лежит нарушение проницаемости кишечного барьера [42, 43].

С патогенетической точки зрения, у пациентов с коморбидностью ожирения и СРК, в особенности с преобладанием конституции, может быть также востребована терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

УДХК – гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, являющаяся естественным компонентом желчи и составляющая 1–5 % от общего количества желчных кислот в человеческом организме. Известно, что на фоне терапии УДХК увеличивается количество выделяемой желчи, а также изменяется ее компонентный состав. Кроме того, УДХК оказывает позитивное влияние на гепатоциты, эпителиоциты желчных протоков и слизистой оболочки, микробиоту и моторику ЖКТ. За счет системного влияния на FXR и PXR-рецепторы УДХК способна регулировать пищевое поведение, различные метаболические процессы, включая обмен глюкозы и липидов [44].

Одним из ведущих торговых наименований УДХК на отечественном и европейском рынках является препарат Урсосан®. Его эффективность была продемонстрирована в многочисленных зарубежных и отечественных постмаркетинговых исследованиях, включая исследования у пациентов с метаболическим синдромом и различными заболеваниями ЖКТ [45, 46].

В заключение необходимо отметить, что имеющиеся в настоящее время гипотезы и теории, объясняющие взаимосвязь СРК и ожирения, не являются окончательными и требуют дальнейшего изучения, поскольку более детальное понимание механизмов коморбидности СРК и ожирения, будет способствовать оптимизации терапии данных социально-значимых заболеваний.

Список литературы

1. Морбидное ожирение. Под редакцией академика РАН И.И. Дедова, 2014, ISBN: 978-5-9986-0171-2, 608 стр. ММА.
2. The Lancet. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014. – N387. – P. 1377–1396.
3. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* – 2015. – N2. – P. 7621–36.
4. WGO Global Guidelines IBS.
5. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences // *Eur J Clin Nutr.* – 2006. – N60. – P. 667–672.
6. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome // *Digestion.* – 2001. – N63. – P. 108–115.
7. Riadh S, Einar B, Magnus S. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* – 2010. – N22. – P. 102–108.
8. Talley NJ, Quan C, Jones MP. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort // *Neurogastroenterol Motil.* – 2004. – N16. – P. 413–419.
9. Cremonini F, Camilleri M, Clark MM et al. Associations among binge eating behavior patterns and gastrointestinal symptoms: a population-based study // *Int J Obes (Lond).* – 2009. – N33. – P. 342–353.
10. Ostgaard H, Hausken T, Gundersen D. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome // *Mol Med Rep.* – 2012. – N5. – P. 1382–1390.
11. Kubo M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults // *Neurogastroenterol Motil.* – 2011. – N23. – P. 249–254.
12. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* – 2013. – N34. – P. 2949–3003.
13. Ahonen A, Kyösola K, Penttilä O. Enterochromaffin cells in macrophages in ulcerative colitis and irritable colon // *Ann Clin Res.* – 1976. – N8. – P. 1–7.
14. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity // *Lancet.* – 2001. – N357. – P. 354–7.
15. Hesse S, van de Giessen E, Zientek F, et al. Association of central serotonin transporter availability and body mass index in healthy Europeans // *Eur Neuro-psychopharmacol.* – 2014. – N24. – P. 1240–7.
16. Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome // *Clin Chim Acta.* – 2009. – N403. – P. 47–55.
17. Koskela AK, Kaurijoki S, Pietiläinen KH, et al. Serotonin transporter binding and acquired obesity – an imaging study of monozygotic twin pairs // *Physiol Behav.* – 2008. – N93. – P. 724–32.
18. Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome // *Clin Chim Acta.* – 2009. – N403. – P. 47–55.
19. Sang H.R., Emeran A.M. Principles and clinical implications of the brain – gut enteric microbiota axis // *Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – N6. – P. 14–16.
20. Bailey M.T., Coe C.L. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys // *Dev. Psychobiol.* – 1999. – N35. – P. 146–155.
21. Macfarlane S, Dillon J.F. Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract // *J. Appl. Microbiol.* – 2007. – N102. – P. 1187–1196.
22. Barbara G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – N100. – P. 2560–2568.
23. Dass NB, et al. The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor activation // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2007. – N19. – P. 66–74.
24. Malbert C.H. The ileocolonic sphincter. *Neurogastroenterol // Motil.* – 2005. – N17. – P. 41–49.
25. Nealson K.H., Platt T., Hastings J.W. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system // *J. Bacteriol.* – 1970. – N104. – P. 313–322.
26. Roth J., et al. Molecules of intercellular communication in vertebrates, invertebrates and microbes: do they share common origins? // *Prog. Brain Res.* – 1986. – N68. – P. 71–79.
27. Hughes D.T., Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2008. – N6. – P. 111–120.
28. Sperandio V., Torres A. Bacteria-host communication: the language of hormones. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* // *J. Naturo.* – 2003. – N100. – P. 8951–8956.
29. Walsh J.H., Mayer E.A. Gastrointestinal peptide hormones and signal transduction // *J Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* – 1993. – N11. – P. 18–44.
30. Курмангулов А. А., Дороднева Е. Ф., Исакова Д. Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – № 13. – Т. 1. – С. 16–19.
31. Захаренко С. М., Фоминых Ю. А., Мехтев С. Н. Микробиота кишечника человека и метаболический синдром // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.* – 2011. – № 3. – С. 14–22.
32. Селиверстов П. В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных с хроническими заболеваниями печени: дисс. канд. мед. наук: 14.01.04: защищена 11.03.2011: утв. 07.06.2011 / Селиверстов Павел Васильевич. – Санкт-Петербург, 2011. – 150 с.
33. Li H., Qiu T., Huang G., et al. Production of gamma-aminobutyric acid by *Lactobacillus brevis* NCL912 using fed-batch fermentation // *Microbiol cell factories.* – 2010. – N9. – P. 85–86.
34. Cho Y.R., Cho J.Y., Chang H.C. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2007. – N17. – P. 104–109.
35. Luo J. et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat // *Sci. China. Life. Sci.* – 2014. – N57. – P. 32–33.
36. Kalueff A.V., Nutt D.J. Role of GABA in anxiety and depression // *Depression and Anxiety.* – 2007. – N7. – P. 495–517.
37. Basserri RJ, Basserri B, Pimentel M, Chong K, Youdim A, Low K, Hwang L, Soffer E, Chang C, Mathur R. Intestinal methane production in obese individuals is associated with a higher body mass index // *Gastroenterol Hepatol (NY).* – 2012. – N8. – P. 22–28.
38. Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, et al. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2010. – N16. – P. 40–6.
39. Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Радченко В. Г. и др. *Saccharomyces boulardii* модулируют состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, препятствуя прогрессированию заболевания. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2018. – № 150 (2). – С. 4–18.
40. Chelakkot C., Ghim J., Ryu S.H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications // *Exp Mol Med.* – 2018. – N50 (103). – P. 42–50.
41. Lu Z., Ding L., Lu Q., Chen Y.H. Claudins in intestines: Distribution and functional significance in health and diseases // *Tissue Barriers.* – 2013. – N1 (3). – P. 78–86.
42. Порфенов А. И., Белостоцкий Н. И., Двор С. Р. Ребамилип повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование // *Терапевтический архив.* – 2019. – № 91 (2). – С. 25–32.
43. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2019. – № 18 (1). – С. 5–66.
44. Beuers U., Trauner M., Jansen P. et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond // *J Hepatol.* – 2015. – N1. – P. 25–37.
45. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Прогнозирование эффективности пероральной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 5. – P. 41–47.
46. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры // *Терапевтический архив.* – 2016. – 88 (9). – P. 135–142.

Для цитирования: Симаненков В. И., Тихонов С. В., Декканова В. Д. Коморбидность синдрома раздраженного кишечника и ожирения. Медицинский алфавит. 2020; (10): 11–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-11-16>

For citation: Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Dekkanova V.D. Comorbidity of irritable bowel syndrome and obesity. Medical alphabet. 2020; (10): 11–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-11-16>



ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ —
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1, 2, 3, 4



ЛП-001831

www.rebagit.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Lijima K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test. Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1500–1507.
2. Suzuki T. et al. «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution». J Pharmacol Sci. 2008 Mar; 106(3):489–77.
3. Kleine A. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. Dig Dis Sci. 1993;38:1441–1449.
4. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? Dig Dis Sci. 2004 Feb; 49(2):202-9.
Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru

Коморбидное течение язвенной болезни и остеопороза в аспекте состояния кальцийрегулирующей системы



Л. А. Фомина

Л. А. Фомина, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии
В. В. Чернин, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии
М. П. Фомина, студентка IV курса

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Comorbidity of peptic ulcer disease and osteoporosis in aspect of calcium regulatory system

L. A. Fomina, V. V. Chernin, M. P. Fomina
 Tver State Medical University, Tver, Russia

Резюме

Выяснение аспектов коморбидной патологии позволит уточнить общие патогенетические механизмы и выработать единый подход к применению лекарственной терапии, снижающей полипрагмазию и риск ятрогенной патологии. Цель исследования. Уточнить состояние кальцийрегулирующей системы (КРС) при коморбидном течении язвенной болезни (ЯБ) с остеопорозом (ОП) и влияние ее сдвигов на основные механизмы ульцерогенеза. Материалы и методы. Обследованы 10 пациентов с коморбидным течением рецидива ЯБ с ОП и группа больных, соответствующих им по полу, возрасту и локализации язвы, только с рецидивом ЯБ. У всех пациентов, кроме клинического и эндоскопического исследований, изучались уровни паратиринина, кальцитонина, кальция и фосфора в крови, состояние кислото-, пепсиногено- и гастромукопротеидообразующей функций желудка, проводилась дихроматическая рентгеновская денситометрия с вычислением Т-критерия шейки бедра и поясничного отдела позвоночника. Результаты. Рецидив ЯБ при ее сочетании с ОП протекал на фоне функциональных сдвигов в КРС, аналогичных изменениям только при рецидиве ЯБ, которые проявлялись существенным повышением паратиринина и кальция, значимым снижением фосфора крови, усилением кислото- и пепсиногенообразования, снижением уровня гастромукопротеидов, нарушением регионарной микроциркуляции. Заключение. Коморбидному течению рецидива ЯБ с ОП сопутствуют функциональные сдвиги в КРС, что является одним из общих патогенетических механизмов данных состояний и требует коррекции при их лечении.

Ключевые слова: язвенная болезнь, остеопороз, кальцийрегулирующая система, кальций, фосфор.

Summary

The comorbidity of various diseases requires the use of drugs that affect common etiological and pathogenetic aspects, which reduces the risk of side-effect. The Aim. Find out the state of calcium regulating system in the comorbidity of peptic ulcer disease (PUD) with osteoporosis (OP), and the effect of their shifts on the acid secretion and regional microcirculation. Materials and methods. We examined 10 patients with comorbid relapse PUD with OP and a group of patients corresponding to them by gender, age and location of the ulcer, only with a relapse of PUD. In all patients, except for clinical and endoscopic studies, the levels of parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphorus in the blood were studied, the secretory function of the stomach, densitometry was performed. Results. Relapse of ulcer was characterized by an increase in parathyroid hormone and calcium, a decrease in blood phosphorus. These changes were more pronounced in patients with a comorbidity of PUD with OP and were accompanied by an increase in acid secretion and regional microcirculation. Conclusion. The comorbidity of PUD with OP is accompanied by functional changes in calcium regulating system, which is one of the common pathogenetic mechanisms of these conditions and requires correction in their treatment.

Key words: peptic ulcer, osteoporosis, comorbidity, calcium regulating system, calcium, phosphorus.

Введение

Важной чертой современной медицинской практики является увеличение доли коморбидно протекающих заболеваний. Это вызвано прежде всего изменением продолжительности жизни и ее качества, совокупности этиологических факторов, частоты встречаемости болезней. Коморбидность накладывает отпечаток на клинические проявления патологий, способствует более быстрому их прогрессированию и преобладанию более тяжелых форм, снижает ответ на лекарственную терапию, что обусловлено суммированием этиологических факторов и патогенетических механизмов заболеваний [1]. Кроме того, коморбидность приводит к большей лекарственной нагрузке, что по-

вышает потенциальный риск больного, способствует развитию ятрогенной патологии [2].

Хорошо известно, что одним из патогенетических аспектов ульцерогенеза является дисфункция кальцийрегулирующей системы (КРС), оказывающей влияние на механизмы кислото- и пепсиногенообразования, моторную активность гастродуоденальной зоны (ГДЗ), состояние регионарной микроциркуляции и гемостаза [3, 4, 5, 6, 7]. Функциональные нарушения в КРС при ЯБ являются общепатологической реакцией и частным проявлением нейроэндокринных сдвигов [8, 9]. Наши предыдущие исследования показали, что рецидив ЯБ протекает на фоне дисфункции КРС, проявляющейся повышением

активности паращитовидных желез и относительной недостаточностью С-клеток щитовидной железы, что приводит к кальциево-фосфорному дисбалансу, а именно увеличению кальция и снижению фосфора крови. Кроме того, применение препаратов коррекции функциональных сдвигов в КРС не только патогенетически оправданно, но и клинически эффективно, так как достоверно снижает длительность клинических симптомов заболевания, а главное – длительность рубцевания язв, и повышает частоту их заживления [10, 11].

Остеопороз (ОП) характеризуется изменением минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Согласно различным работам, данное заболевание протекает на фоне функциональных

Таблица 1

Т-критерий (SD) при коморбидном течении ЯБ с ОП и только рецидиве ЯБ с учетом пола больных и локализации язвы (M ± σ)

Показатели	Значения Т-критерия (SD) в группах			
	Рецидив ЯБ и ОП, n = 10		Рецидив ЯБ, n = 10	
	ШБ	ПОП	ШБ	ПОП
В группе, n = 10	-2,62 ± 1,41*	-3,18 ± 1,56*	-0,67 ± 0,35	-1,04 ± 0,85
Мужчины, n = 4	-1,87 ± 0,62* P = 0,124	-2,63 ± 0,72* P = 0,094	0,25 ± 0,21 P = 0,005	-0,12 ± 0,32 P = 0,015
Женщины, n = 6	-2,94 ± 1,12*	-3,75 ± 1,01*	-0,96 ± 0,33	-1,25 ± 0,67
Язва желудка, n = 3	-2,57 ± 0,33* P ₁ = 0,925	-3,14 ± 2,02* P ₁ = 0,956	-0,64 ± 0,34 P ₁ = 0,853	-0,98 ± 0,47 P ₁ = 0,775
Язва ДПК, n = 7	-2,65 ± 1,37*	-3,21 ± 1,69*	-0,71 ± 0,58	-1,09 ± 0,56

Примечание: * – статистическая значимость различий между первой и второй группами; P – статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами внутри группы; P₁ – статистическая значимость различий между пациентами с разной локализацией язвы внутри группы; n – количество обследованных.

нарушений в КРС и, как следствие этого, при кальциево-фосфорном метаболизме [12, 13].

По данным различных исследований, заболеваниям желудочно-кишечного тракта, в частности ЯБ, сопутствуют изменения костной ткани, что увеличивает частоту встречаемости ОП у этой категории больных [14, 15]. Установлено, что определенное значение в этом принадлежит достаточно длительному, иногда постоянному приему ингибиторов протонной помпы [16, 17].

Цель исследования

Уточнить состояние КРС при коморбидном течении ЯБ и ОП в зависимости от выраженности ulcerозного процесса, секреторной функции желудка и регионарной микроциркуляции в органах ГДЗ.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 20 больных с рецидивом ЯБ и 30 здоровых лиц для отработки собственных нормативов. Все пациенты были разделены на две группы. В первую вошли больные с коморбидным течением ЯБ и ОП. Наличие ОП подтверждали данные денситометрии о состоянии костной ткани. Вторую группу составили соответствующие им по полу, возрасту и локализации язвы пациенты только с рецидивом ЯБ (метод подбора пар). Каждая группа включала 10 человек (6 женщин и 4 мужчин; средний возраст – 53,70 ± 2,37 года).

Обследование больных проходило на базе одного лечебного учреждения с использованием единых методов

с уточнением клинических симптомов заболевания, эндоскопических характеристик состояния слизистой оболочки (СО) ГДЗ, инфицированности ее *Helicobacter pylori* (НР). Проводились исследование показателей КРС (паратирин, кальцитонин, кальция и фосфора крови), кислотообразующей функции желудка методом внутрижелудочной рН-метрии, уровней пепсина и гастромукопротеидов в желудочном соке, состояния регионарной микроциркуляции в биоптатах СО периульцерозной зоны и области рубца, состояния костной ткани методом дихроматической рентгеновской денситометрии с вычислением Т-критерия шейки бедра (ШБ) и поясничного отдела позвоночника (ПОП).

Результаты и их обсуждение

Проведение обследования с применением комплекса диагностических тестов для уточнения инфицированности хеликобактером показало, что из 20 больных у 9 (45%) выявлялась хеликобактерная инфекция (4 больных в первой группе и 5 – во второй). Изучение больных с НР-негативным течением заболевания (11 пациентов) показало, что у 3 исходно имела место НР-негативная ЯБ, а у 8 больных в анамнезе выявлялась хеликобактерная инфекция с успешной ее эрадикацией. Таким образом, доля НР-негативных лиц с доказанным излечением в анамнезе и рецидивом ЯБ составила 40% от всех обследованных больных. Всем больным с НР-положительными гастродуоденальными язвами (ГДЯ) применялась эрадикационная терапия

первой линии (кларитромицин 0,50 – два раза в день, амоксициллин 1,00 – два раза в день, омепразол 0,02 – два раза в день; курс – 14 дней) с последующим анализом ее эффективности, но не ранее чем через 4 недели после окончания лечения.

Для уточнения состояния костной ткани и выявления ОП проводилась денситометрия с вычислением Т-критерия ШБ и ПОП. В группе с коморбидным течением ЯБ и ОП его средний показатель в ШБ составил -2,62 ± 1,41 SD, в ПОП – -3,18 ± 1,56 SD, в группе соответствующих им по полу, возрасту и локализации язвы пациентов только с рецидивом ЯБ Т-критерий был -0,67 ± 0,35 SD и -1,04 ± 0,85 SD соответственно отделам, что значимо (P < 0,05) выше, чем при коморбидной патологии. Эти значения Т-критерия подтверждают наличие и отсутствие ОП в сопоставимых группах больных.

При сравнении МПКТ с учетом пола больных и локализации язвы выявлены некоторые особенности (табл. 1).

В пределах групп Т-критерий и в ШБ, и в ПОП был выше у мужчин, чем у женщин, что подтверждает большую распространенность ОП у женщин, вероятно, связанную с эстрогенной недостаточностью, характерной для женщин в постменопаузе, а также несколько (p > 0,1) выше при локализации язвы в желудке, чем при язвах двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Изучение состояния КРС показало, что ее функциональные изменения отмечались и у пациентов с ассоциацией ЯБ и ОП, и у соответствующим

Таблица 2
Состояние КРС при коморбидном течении ЯБ с ОП и только рецидиве ЯБ ($M \pm \sigma$)

Показатели КРС	Здоровые	Рецидив ЯБ и ОП, n = 10	P	Рецидив ЯБ, n = 10
Паратирин крови, пмоль/л	13,10 $\pm$ 2,69; n = 10	36,36 $\pm$ 2,64*	0,001	27,95 $\pm$ 2,67*
Кальцитонин крови, пмоль/л	14,78 $\pm$ 3,37; n = 10	14,96 $\pm$ 2,82	0,130	17,33 $\pm$ 2,91
Кальций крови, ммоль/л	2,04 $\pm$ 0,18; n = 30	2,34 $\pm$ 0,11*	< 0,001	2,19 $\pm$ 0,08*
Фосфор крови, ммоль/л	1,08 $\pm$ 0,10; n = 15	0,95 $\pm$ 0,08*	0,004	1,04 $\pm$ 0,04

Примечание: * – статистическая значимость различий со здоровыми лицами; P – статистическая значимость различий между группами; n – количество обследованных.



Рисунок 1. Распределение больных при коморбидном течении ЯБ с ОП и только рецидиве ЯБ в зависимости от уровня кислотообразования (в процентах).

Таблица 3
Показатели секреторной функции желудка у больных с коморбидным течением ЯБ и ОП и только рецидиве ЯБ ($M \pm \sigma$)

	Здоровые, n = 12	Рецидив ЯБ и ОП, n = 10	Рецидив ЯБ, n = 10	P
Пепсин желудочного сока, г/л	30,20 $\pm$ 12,00	51,35 $\pm$ 19,29*	46,28 $\pm$ 15,81*	0,531
ГМП, г/л	0,18 $\pm$ 0,06	0,11 $\pm$ 0,07*	0,12 $\pm$ 0,05*	0,717

Примечание: * – статистическая значимость различий со здоровыми; P – статистическая значимость различий между группами; n – количество обследованных.

им больных только с рецидивом ЯБ, что проявлялось значимым ($p < 0,05$) увеличением паратирин и кальция, снижением фосфора крови по сравнению с нормальными показателями (табл. 2).

При сравнении значений двух групп установлено, что статистически ($p < 0,05$) более выраженные изменения выявлялись при коморбидной патологии, что, вероятно, вызвано эффектом суммирования воздействий патогенетических механизмов, характерных для обеих патологий.

Выяснение изменений кальциево-фосфорного баланса с учетом инфицирования СО ГДЗ хеликобактером установило отсутствие значимых различий показателей кальция и фосфора крови внутри групп.

При сравнении НР-положительных и НР-отрицательных пациентов в группах отмечались более высокие ($p < 0,05$) уровни кальция при коморбидной патологии ($2,34 \pm 0,10$ ммоль/л при наличии хеликобактерной инфекции и $2,35 \pm 0,11$ ммоль/л при ее отсутствии) по сравнению с больными только с рецидивом ЯБ ($2,18 \pm 0,06$ и $2,19 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно), отражающие общие тенденции, изложенные выше. Различий уровня фосфатемии, в зависимости от наличия хеликобактерной инфекции, при коморбидном течении ЯБ с ОП не отмечалось.

Установлено, что наряду с функциональными сдвигами в КРС у обследованных обеих групп выявлялись

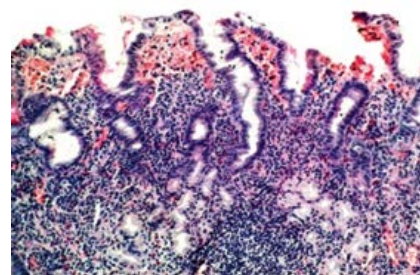


Рисунок 2. Больной П., 52 года (острая фаза рецидива ЯБ желудка и остеопороз). Биоптат СО периульцерозной зоны язвы антрального отдела желудка. Дистрофия покровно-ямочного эпителия с наличием участков разрыва базальной мембраны, подэпителиальных кровоизлияний и формированием микроэрозий, спазм артериол, выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 100х.

однотипные изменения секреторной функции желудка, характеризующиеся повышением кислото-, пепсиногеннообразования, снижением уровня гастромукопротеидов (ГМП) в желудочном содержимом. Однако при коморбидной патологии на фоне более ($p < 0,05$) высоких уровней паратирин и кальция, сниженных фосфора крови отмечалось ($p > 0,1$) повышение доли больных с гиперацидным уровнем кислотности желудка, увеличение содержания пепсина и снижение ГМП в желудочном содержимом (рис. 1, табл. 3).

Изучение регионарной микроциркуляции выявило ее изменения у пациентов обеих групп. Выявлялись спазм артериол, расширение и полнокровие венул с элементами стаза и тромбоза, периваскулярный отек и геморрагии. Однако более высоким показателям паратирин и кальция крови при коморбидном течении ЯБ и ОП сопутствовали и более выраженные сосудистые изменения в виде спазма и сужения артериол, неравномерности их калибра, расширения и полнокровия венул по сравнению с пациентами

только с рецидивом ЯБ, у которых чаще отмечались геморрагии и периваскулярный отек (рис. 2).

Выводы

Гастродуоденальные язвы при рецидиве ЯБ и ее коморбидном течении с ОП сопровождаются однонаправленными сдвигами в КРС, характеризующимися усилением функциональной активности паращитовидных желез с относительной недостаточностью С-клеток щитовидной железы в виде значимого повышения паратиринина и кальция, существенного снижения фосфора крови.

Функциональные изменения в КРС являются одним из патогенетических механизмов при рецидиве ЯБ и ее ассоциации с ОП, способствующими усилению кислото-, пепсиногенообразования, снижению уровня гастромукопротеидов в желудочном соке, развитию микроциркуляторных расстройств и активации ulcerозного процесса.

Нарушения в КРС, сопровождающие течение гастродуоденальных язв

и при ассоциации ЯБ с ОП, и только ЯБ, являются общепатологической реакцией, однотипной вне зависимости от инфицированности СО ГДЗ хеликобактериозом.

Список литературы

1. Hudon C., Fortin M., Lapointe L., Vanasse A. Multimorbidity in medical literature: is it commonly researched? // *Can Fam Physician*. – 2005. – N 51. – С. 244–245.
2. Лазебник Л. Б., Конев Ю. Б. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2018. – 154 (6). – С. 4–9.
3. Pellitteri P. K. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 43, N 2. – P. 389–397.
4. Feng J., Petersen C. D., Coy D. H. et al. Calcium-sensing receptor is a physiologic multimodal chemosensor regulating gastric G-cell growth and gastrin secretion. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2010. – Vol. 12, N 107 (41). – P. 17791–17796.
5. Aihara E., Montrose M. H. Importance of Ca(2+) in gastric epithelial restitution-new views revealed by real-time in vivo measurements // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 19. – P. 76–83.
6. Богоявленский В. Ф., Богоявленская О. В. Клинические аспекты изучения микроциркуляции: итоги и перспективы. // *Казанский медицинский журнал*. – 2011. Т. 92. № 2. – С. 145–151.
7. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Маев И. В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2007. – Т. 17, № 5. – С. 1–11.
8. Селье Г. Стресс без дистресса / Москва: Прогресс, 1979. – 154 с.
9. Ивашкин В. Т., Минасян Г. А., Уголев А. М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины / Ленинград: Наука, 1991. – 303 с.
10. Чернин В. В., Фомина Л. А. Кальцирегулирующая система и рецидив язвенной болезни // *Терапевтический архив*. – 2016. – № 2. – С. 10–15.
11. Фомина Л. А., Чернин В. В. Паращитовидные железы и кальциевый баланс как функциональный регуляторный блок в патогенезе язвенной болезни // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2017. – № 1. – С. 42–46.
12. Эмбудиенекс Ю. В., Дроздов В. Н. Особенности костного метаболизма у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2011. – № 10. – С. 41–48.
13. Светикова А. А., Коденцова В. М., Вржесинская О. А. и др. Особенности минерализации костной ткани у больных с сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной патологией и обеспеченность их витаминами и кальцием // *Вопросы питания*. – 2008. Т. 77, № 1. – С. 20–25.
14. Слохова Н. К., Тотров И. Н. Патология костной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2015. – № 3 (152). – С. 98–100.
15. Wu C. H., Tung Y. C., Chai C. Y. et al. Increased Risk of Osteoporosis in Patients With Peptic Ulcer Disease: A Nationwide Population-Based Study // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, N 16. – P. e3309. 374.
16. Jacob L., Hadji P., Kostev K. The use of proton pump inhibitors is positively associated with osteoporosis in postmenopausal women in Germany // *Climacteric*. – 2016. Vol. 19, N 5. – P. 478–481.
17. Freedberg D. E., Haynes K., Denburg M. R. et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study // *Osteoporos Int*. – 2015. Vol. 26, N 10. – P. 2501–2507.

Для цитирования: Фомина Л. А., Чернин В. В., Фомина М. П. Коморбидное течение язвенной болезни и остеопороза в аспекте состояния кальцийрегулирующей системы. *Медицинский алфавит*. 2020; (10): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-18-21>

For citation: Fomina L. A., Chernin V. V., Fomina M. P. Comorbidity of peptic ulcer disease and osteoporosis in aspect of calcium regulatory system. *Medical alphabet*. 2020; (10): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-18-21>










У Специализированная выставка

Медицина

11–13

ноября

2020



У Специализированная выставка

Красота

Здоровый

Образ

Жизни



ДКиС «Газовик»
Оренбург, ул. Чкалова, 1

(3532) **67-11-08**
45-31-31

ООО «УралЭкспо»
uralexpo@yandex.ru, uralexpo.ru

Перспективы применения физических упражнений и фитотерапии у пациентов с язвенным колитом



В. А. Ахмедов

В. А. Ахмедов, д.м. н, проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования
Т. И. Меликов, ординатор

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Prospects for application of physical exercises and phytotherapy in patients with ulcerative colitis

V.A. Akhmedov, T.I. Melikov
 Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

Заболеваемость и распространенность язвенного колита в последние годы тесно коррелирует с принятием западного образа жизни. Эти наблюдения подтверждают мнение о том, что различные факторы окружающей среды способствуют патогенезу кишечных заболеваний. В развитых странах образ жизни людей существенно изменился, на него повлияли серьезные изменения в привычках питания и отсутствие физической активности. Эти изменения могут оказывать влияние на течение и исход заболевания и требуют проведения коррекции с применением физических упражнений и других немедикаментозных методов лечения.

Ключевые слова: язвенный колит, физическая активность, фитотерапия, воспалительные заболевания кишечника.

Summary

The incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases rapidly increased in last years in developed countries and the rise witnessed in the rest of the world closely correlates with adopting a western lifestyle. These observations support the notion that a variety of environmental factors contribute to the pathogenesis of intestinal diseases. In the developed countries, peoples' lifestyle has changed significantly, being affected by serious modifications in dietary habits and physical inactivity. Those changes in lifestyle may have a bearing on the course of the disease and require correction with the use of physical exercises and other non-drug methods of treatment.

Key words: ulcerative colitis, physical activity, herbal medicine.

Язвенный колит является одной из основных форм воспалительных заболеваний кишечника, характеризующейся циклическим течением и ухудшающим качество жизни пациентов [1]. Воспалительный процесс при язвенном колите поражает только толстую кишку и ограничивается слизистой оболочкой и поверхностной подслизистой оболочкой [2]. Воспалительные заболевания кишечника являются важным фактором риска развития рака толстой кишки [3]. Общепринятая теория предполагает, что комбинация агентов окружающей среды и дисфункциональной иммунной системы слизистой оболочки у генетически восприимчивых людей может привести к развитию язвенного колита [4, 5].

Имеются наблюдения о том, что физическая активность обратно коррелирует с системным воспалением толстой кишки [6]. Однако интенсивные физические упражнения могут вызывать преходящее легкое системное воспаление и повышенный уровень цитокинов, и эти побочные эффекты зависят от ин-

тенсивности и продолжительности физических упражнений. После длительных и напряженных упражнений функция иммунной системы нарушается в течение нескольких часов [7, 8], но, с другой стороны, регулярные физические упражнения повышают устойчивость к инфекциям [9–12]. Возможные положительные эффекты физической активности на желудочно-кишечный тракт до сих пор мало изучены. Известно, что интенсивные упражнения, такие как бег на длинные дистанции и триатлон, могут вызвать тошноту, изжогу, диарею или даже желудочно-кишечное кровотечение, а марафонцы могут страдать от «ишемического колита бегуна», включая кровавую диарею, усталость и лихорадку [13].

Участие физической активности в профилактике рака толстой кишки [14] было доказано, но влияние физической активности на воспалительные заболевания кишечника менее документировано, и была высказана мысль о важности физических упражнений в качестве дополнительной противовоспалитель-

ной терапии [15–17]. Существует общая рекомендация, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника могут извлечь пользу из физической активности, потому что регулярные физические упражнения могут улучшить психологическое здоровье и уменьшить некоторые симптомы и осложнения заболевания [18]. Однако, исходя из наших современных представлений о связи физических нагрузок с иммунными функциями, сетью цитокинов и, в частности, секреторной ролью сокращающихся мышц, можно сделать вывод, что относительно небольшое внимание уделяется механизмам воздействия регулярных физических упражнений у пациентов с хроническим воспалительным заболеванием кишечника, при котором нарушается иммунный ответ. В большинстве исследований изучалось положительное влияние физических упражнений с точки зрения качества жизни и общей подготовленности, но сравнительно мало изученных эффектов тренировок на заболевание [19–22].

Защитная роль физической активности в отношении воспалительных заболеваний кишечника была впервые постулирована Зонненбергом [23], который обнаружил, что занятия, характеризующиеся физическим трудом на открытом воздухе, продемонстрировали защитный эффект по сравнению с профессиями, классифицированными как сидячие. В 1998 году исследование Klein *et al.* [24] определило, что пациенты с ВЗК ($n = 88$) имели более низкий уровень физической активности, чем группа контроля ($n = 68$; $p < 0,001$).

Физическая активность использовалась при воспалительных заболеваниях кишечника в качестве режима дополнительной терапии, хотя эффективность упражнений на активность заболевания и механизмы ее потенциальных полезных эффектов не были полностью изучены [24, 26]. Исследования, в которых изучалось влияние физических упражнений на воспалительные заболевания кишечника, были в основном у пациентов с язвенным колитом в стадии ремиссии. У малоподвижных пациентов с неактивным или умеренно активным язвенным колитом умеренная физическая нагрузка с помощью программы ходьбы или йоги приводила к значительному улучшению показателей качества жизни и уровня стрессоустойчивости [25–29]. Упражнения средней интенсивности хорошо переносились пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника, находящимися в стадии ремиссии, и не вызвали субъективных симптомов или изменений желудочно-кишечного тракта [25, 26].

Физические упражнения могут улучшить метаболизм питательных веществ в скелетных мышцах, а также сосудистую функцию и микроциркуляцию, но накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что защитный эффект физических упражнений в некоторой степени можно объяснить его противовоспалительным действием. Упражнения могут оказывать противовоспалительное действие путем уменьшения массы

висцерального жира и (или) путем индукции противовоспалительных механизмов при занятии упражнениями. Такие эффекты могут быть частично опосредованы через мышечные пептиды, высвобождаемые из скелетных мышц во время тренировок [27].

Секретируемые миокины связаны с мышечной функцией. Прототип миокина, IL-6, способен опосредовать метаболические эффекты, а также противовоспалительные эффекты. В ответ на мышечные сокращения мышечные волокна экспрессируют миокин IL-6, который оказывает действие как локально в мышцах, так и в нескольких отдаленных органах [28, 29]. Было признано, что повышение уровня IL-6 является следствием иммунного ответа на локальное повреждение, наблюдаемое во время физической нагрузки. Это говорит о важной роли этого цитокина в регуляции метаболизма, а не в качестве медиатора воспаления [30, 31].

Влияние физических упражнений на различные иммунные параметры может зависеть от их интенсивности, продолжительности и типа упражнений. Системные упражнения могут быть полезны для пациентов с язвенным колитом из-за их противовоспалительных и анаболических свойств. Однако интенсивные, напряженные физические упражнения могут привести к выделению воспалительных цитокинов, которые могут быть вовлечены в патогенез язвенного колита и даже вызывать обострение воспалительного процесса [32]. Исследования показали, что упражнения с низкой интенсивностью хорошо переносятся у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Более того, они оказывали благотворное влияние на течение этого заболевания. В рекомендациях, разработанных в 1998 году специально для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, физические упражнения были рекомендованы для общего состояния здоровья, чтобы противодействовать истощению мышц и повышению плотности костей [33]. Рекомендовано аэробное упражнение в течение 20–60 минут,

2–5 дней в неделю, сопровождаемое упражнениями с отягощениями не реже двух раз в неделю.

В настоящее время традиционное лечение язвенного колита включает в себя, прежде всего, аminosалициловую кислоту, стероидные гормоны и иммунорегуляторные препараты, и оно может помочь в поддержании частичной ремиссии у пациентов [34–36]. Однако эти методы лечения имеют низкую долгосрочную терапевтическую эффективность, и даже при приеме лекарств пациенты с язвенным колитом часто страдают от высокой частоты рецидивов [36, 37]. Таким образом, обычные методы лечения могут не полностью удовлетворить потребности пациентов с язвенным колитом.

Долгосрочная стратегия управления или даже замедления прогрессирования язвенного колита с минимальными осложнениями еще не разработана. Современные исследования показали, что китайские растительные лекарственные средства могут быть приняты в качестве вспомогательного средства для лечения язвенного колита с потенциальными преимуществами, включая высокую эффективность и приемлемость для пациентов, безопасность и относительно низкие сопутствующие финансовые расходы [37]. В соответствии с теорией традиционной китайской медицины язвенный колит является болезнью меридианов «Ян-мин», классифицируется как «Чан Пи» («извергающее кровотечение из заднего прохода») [38]. Отвар «Геген Цинлянь» (GQD), происходящий из трактата «Чжан Чжунцин» о фебрильных заболеваниях, является хорошо известной китайской лекарственной формулой, датируемой династией Восточная Хань, в течение которой он использовался приблизительно 2 тысячи лет. В течение этого времени GQD использовался для лечения симптомов инфекционных заболеваний, таких как гипертермия и диарея [39]. Препарат китайской медицины GQD состоит из четырех китайских лекарственных трав *Radix puerariae* (Gegen по-китайски), *Radix scutellariae* (Huangqin, кит.), *Rhizoma coptidis* (Huanglian, кит.) и *Radix*

glycyrrhizae (Gansao, кит.) [39]. Многие клинические исследования показали, что GQD отдельно или в сочетании с другими терапевтическими средствами широко используется для лечения язвенного колита на материковой части Китая [40, 41]. Тем не менее только небольшое количество случаев было включено в большинство клинических испытаний по этому вопросу. Кроме того, нет систематических оценок эффективности и безопасности GQD для лечения язвенного колита, что требует проведения дальнейших исследований.

Заключение

Хотя противовоспалительные фармацевтические препараты полезны для уменьшения симптомов воспалительных заболеваний кишечника, они часто связаны с серьезными побочными эффектами, и их эффективность не является полной. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника продолжают возникать физические и психологические проблемы, ухудшающие качество их жизни. Предварительные исследования показывают, что умеренные физические нагрузки и фитотерапия не оказывают негативного влияния на здоровье и могут уменьшить некоторые симптомы воспалительных заболеваний кишечника.

Упражнения рекомендуется также потому, что они могут противодействовать некоторым специфическим осложнениям язвенного колита, улучшая иммунологический ответ, психологическое здоровье, состояние питания, минеральную плотность костей. Исследования показывают, что полезные эффекты регулярных упражнений могут быть частично обусловлены противовоспалительным действием миокинов, высвобождаемых из-за сокращений скелетных мышц. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти наблюдения и установить режимы упражнений для разных групп пациентов с яз-

венным колитом. Дополнительные базовые и клинические исследования с упражнениями более высокой интенсивности также необходимы для установления потенциального приемлемого предела физической активности у пациентов с язвенным колитом.

Список литературы

1. Beavers K.M., Brinkley T.E., Nicklas B.J. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica Chimica Acta*. 2010; 411 (11–12): 785–793.
2. Shanahan F. Crohn's disease. *The Lancet*. 2002; 359: 62–69.
3. Terzić J., Grivennikov S., Karin E., Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138 (6): 2101–2114.
4. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*. 2007; 369 (9573): 1641–1657.
5. Sartor R.B. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. 2006; 3 (7): 390–407.
6. Strober W., Fuss I.J. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140 (6): 1756–1767.
7. Strober W., Zhang F., Kilani A., Fuss I., Fichtner-Feigl S. Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2010; 26 (4): 310–317.
8. Dohi T., Borodovsky A., Wu P., et al. TWEAK/Fn14 pathway: a nonredundant role in intestinal damage in mice through a TWEAK/intestinal epithelial cell axis. *Gastroenterology*. 2009; 136 (3): 912–923.
9. Dohi T., Burkly L.C. The TWEAK/Fn14 pathway as an aggravating and perpetuating factor in inflammatory diseases: focus on inflammatory bowel diseases. *Journal of Leukocyte Biology*. 2012; 92 (2): 265–279.
10. Son A., Oshio T., Kawamura Y.I., et al. TWEAK/Fn14 pathway promotes a T helper 2-type chronic colitis with fibrosis in mice. *Mucosal Immunology*. 2013; 6 (6): 1131–1142.
11. Burkly L.C., Dohi T. The TWEAK/Fn14 pathway in tissue remodeling: for better or for worse. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2011; 691: 305–322.
12. Caspersen C.J., Powell K.E., Christenson G. Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*. 1985; 100 (2): 126–131.
13. Wilund K.R. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clinical Science*. 2007; 112 (11–12): 543–555.
14. Hoffman-Goetz L., Pedersen B.K. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunology Today*. 1994; 15 (8): 382–387.
15. Pedersen B.K., Nieman D.C. Exercise immunology: integration and regulation. *Immunology Today*. 1998; 19 (5): 204–206.
16. Fitzgerald L. Exercise and the immune system. *Immunology Today*. 1988; 9 (11): 337–339.
17. Bartram S.A., Peaston R.T., Rawlings D.J., Walshaw D., Francis R.M., Thompson N.P. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12 (35): 5680–5686.
18. Walsh N.P., Gleeson M., Pyne D.B., et al. Position statement part two: maintaining immune health. *Exercise Immunology Review*. 2011; 17: 64–103.
19. Walsh N.P., Gleeson M., Shephard R.J., et al. Position statement. Part one: immune function and exercise. *Exercise Immunology Review*. 2011; 17: 6–63.
20. G. W.K. Ho, "Lower gastrointestinal distress in endurance athletes." *Current Sports Medicine Reports*, vol. 8, no. 2, pp. 85–91, 2009.

21. Kruk J., Czerniak U. Physical activity and its relation to cancer risk: updating the evidence. *Asian Pacific Organization for Cancer Prevention*. 2013; 14 (7): 3993–4003.
22. Ng V., Millard W., Lebrun C., Howard J. Exercise and Crohn's disease: speculations on potential benefits. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2006; 20 (10): 657–660.
23. Perez C. A. Prescription of physical exercise in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2009; 3 (4): 225–231.
24. Narula N., Fedorak R.N. Exercise and inflammatory bowel disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2008; 22 (5): 497–504.
25. Packer N., Hoffman-Goetz L., Ward G. Does physical activity affect quality of life, disease symptoms and immune measures in patients with inflammatory bowel disease? A systematic review. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2010; 50 (1): 1–18.
26. Cosnes J., Gowerrousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140 (6): 1785–1794.
27. Lobstein T., Baur L., Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews*. 2004; 5: 4–104.
28. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut*. 1990; 31 (9): 1037–1040.
29. Persson P.G., Leijonmarck C.E., Bernell O., Hellers G., Ahlborn A. Risk indicators for inflammatory bowel disease. *International Journal of Epidemiology*. 1993; 22 (2): 268–272.
30. Boggild H., Tuchsén F., Orhede E. Occupation, employment status and chronic inflammatory bowel disease in Denmark. *International Journal of Epidemiology*. 1996; 25 (3): 630–637.
31. Klein I., Reif S., Farbstein H., Halak A., Gilat T. Preillness non dietary factors and habits in inflammatory bowel disease. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1998; 30 (3): 247–251.
32. Cucino C., Sonnenberg A. Occupational mortality from inflammatory bowel disease in the United States 1991–1996. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001; 96 (4): 1101–1105.
33. Halfvarson J., Jess T., Magnuson A., et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006; 12 (10): 925–933.
34. Chan S.S., Luben R., Olsen A., et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *The American Journal of Gastroenterology*. 2013; 108 (4): 575–582.
35. Hlavaty T., Toth J., Koller T., et al. Smoking, breastfeeding, physical inactivity, contact with animals, and size of the family influence the risk of inflammatory bowel disease: a Slovak case-control study. *United European Gastroenterology Journal*. 2013; 1 (2): 109–119.
36. Khalili H., Ananthakrishnan A.N., Konijeti G.G., et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *British Medical Journal*. 2013; 347: 6636.
37. Bilski J., Mazur-Bialy A.I., Wierdak M., et al. The impact of physical activity and nutrition on inflammatory bowel disease: the potential role of cross talk between adipose tissue and skeletal muscle. *The Journal of Physiology and Pharmacology*. 2013; 64 (2): 143–155.
38. Loudon C.P., Corroll V., Butcher J., Rawsthorne P., Bernstein C.N. The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 1999; 94 (3): 697–703.
39. Ng V., Millard W., Lebrun C., Howard J. Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2007; 17 (5): 384–388.
40. Gupta N., Khera S., Vempati R.P., Sharma R., Bijlani R. L. Effect of yoga based lifestyle intervention on state and trait anxiety. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2006; 50 (1): 41–47.
41. Nathan I., Norton C., Czubor-Dochan W., et al. Exercise in individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Nursing*. 2013; 36 (6): 437–442.

Для цитирования: Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Перспективы применения физических упражнений и фитотерапии у пациентов с язвенным колитом. *Медицинский алфавит*. 2020; (10): 22–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-22-24>

For citation: Akhmedov V.A., Melikov T.I. Prospects for application of physical exercises and phytotherapy in patients with ulcerative colitis. *Medical alphabet*. 2020; (10): 22–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-22-24>



Алкогольная болезнь печени



Е.Ю. Еремина

Е. Ю. Еремина, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гл. внештатный гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Alcoholic liver disease

E. Yu. Eryomina

National Research Mordovian State University n.a. N.P. Ogaryov, Saransk, Russia

Резюме

В статье представлены современные данные о механизмах развития, основных клинических формах алкогольной болезни печени (АБП) и их лечении. Отмечены причины прогрессирования и основные факторы риска развития заболевания.

Ключевые слова: алкогольный стеатоз, гепатит, цирроз, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

Summary

The article represents contemporary data on the illness development mechanisms, the main disease manifestation forms and the treatment methods of the alcoholic liver disease. It also covers the disease progression reasons and the main risk factors.

Key words: alcoholic steatosis, hepatitis, cirrhosis, pathogeny, clinical picture, diagnostics, treatment.

Негативное воздействие алкоголя на организм человека многообразно и затрагивает практически все органы и системы. Но основная токсическая нагрузка приходится на печень, где метаболизируется 75–98% поступившего в организм алкоголя. В структуре смертности населения от болезней органов пищеварительной системы алкогольная болезнь печени (АБП) занимает лидирующее положение, встречаясь преимущественно у лиц трудоспособного возраста. Выделяют три основных клинико-морфологических варианта или формы АБП – стеатоз, гепатит и цирроз печени, протекающие как изолированно, так и в сочетании друг с другом. В большинстве случаев они представляют собой последовательно формирующиеся стадии развития АБП.

Вместе с тем на любой стадии, особенно после тяжелых запоев, могут развиваться эпизоды острого алкогольного гепатита (или обострения хронически протекающего алкогольного гепатита), ускоряющие, как правило, прогрессирование заболевания. Они могут развиваться на любой стадии АБП, но особенно тяжело протекают после алкогольных эксцессов на фоне уже сформировавшегося ЦП.

В зависимости от преобладающей симптоматики в отечественной литературе выделяются несколько вариантов острого алкогольного ге-

патита (ОАГ) – желтушный, холестатический, фульминантный. Чаще всего встречается желтушный вариант ОАГ, характеризующийся разной степенью выраженности астеническим, диспепсическим синдромами, анорексией, болями в правом подреберье и эпигастрии, похуданием, желтухой, не сопровождающейся кожным зудом, лихорадкой, гепатомегалией.

Клиника не ограничивается печеночной симптоматикой. Как правило, развивается полиорганное алкогольассоциированное поражение, включающее признаки токсической полинейропатии, энцефалопатии, кардиопатии, панкреатита, гастропатии, нефропатии и др. Часто развиваются бактериальные инфекции (пневмония, абсцесс легких, пиелонефрит, септицемия и др.), асцит. Лабораторные показатели характеризуются лейкоцитозом с нейтрофилезом и палочкоядерным сдвигом, повышением СОЭ, макроцитарной или гемолитической анемией, гипербилирубинемией. Отмечается повышение активности сывороточных аминотрансфераз, преимущественно аспарагиновой (АСТ), уровня γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), снижение содержания в крови альбумина, удлинение протромбинового времени. Сам по себе факт развития ОАГ имеет неблагоприятное про-

гностическое значение, поскольку при продолжении употребления алкоголя смертность в течение года составляет порядка 30%, а в течение 5 лет – 60% [1].

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2012) отмечена нецелесообразность применения термина «острый алкогольный гепатит». Авторами рекомендаций он расценивается как обострение алкогольного гепатита, имеющего хроническое течение. Для определения лечебной тактики выделены две формы алкогольного гепатита – тяжелая и нетяжелая. Группа тяжелого алкогольного гепатита характеризуется высоким риском ранней летальности (в течение 1–2 месяцев после госпитализации) и требует более активной терапевтической тактики [2].

О тяжелой форме алкогольного гепатита свидетельствуют (табл. 1):

- индекс Мэддрея (the modified Maddrey's Discriminant Function, MDF), $MDF > 32$;
- шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease) – модель конечной стадии заболевания печени, $MELD > 18$. Повышение индекса MELD на 2 балла и более за первую неделю – предиктор летальности в данную госпитализацию;
- шкала алкогольного гепатита Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score, GAHS), $GAHS > 8$;

Таблица 1

Прогностические шкалы и индексы, используемые для оценки степени тяжести алкогольного гепатита и высокого риска ранней смертности

Шкала	Билирубин	ПВ / МНО	Креатинин / мочевины	Лейкоциты	Возраст	Альбумин	Изменение билирубина с 0-го по 7-й день
Maddrey	+	+	–	–	–	–	–
MELD	+	+	+	–	–	–	–
GAHS	+	+	+	+	+	–	–
ABIC	+	+	+	–	+	+	–
Lille	+	+	+	–	+	+	+

- шкала ABIC (Age, Bilirubin, INR [МНО], Creatinin), ABIC > 9,0;
- наличие печеночной энцефалопатии [3].

Гистологическая картина ткани печени при алкогольном гепатите характеризуется сочетанием крупнокапельного стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов (признак повреждения клеток), фокального некроза, а также инфильтрацией печеночной дольки преимущественно нейтрофилами. Визуализируются тельца Мэллори, при электронной микроскопии можно выявить гигантские митохондрии, можно обнаружить фиброз различной степени выраженности с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон, нередко внутрипеченочный холестаз [2].

Для формулировки диагноза АБП в соответствии с МКБ-10 используют следующие коды:

- K70.0. Алкогольная жировая дистрофия печени (стеатоз);
- K70.1. Алкогольный гепатит;
- K70.2. Алкогольный фиброз и склероз печени;
- K70.3. Алкогольный цирроз печени;
- K70.4. Алкогольная печеночная недостаточность;
- K70.9. Алкогольная болезнь печени неуточненная.

Считается, что при употреблении алкоголя в гепатотоксичных дозах выраженный фиброз и цирроз печени формируются у 10–20% пациентов [4]. К сожалению, на практике не всегда возможно осуществить прогнозирование исходов первичного повреждения печени, ассоциированного с приемом алкоголя. У части пациентов, длительно злоупотребляющих алкоголем, отказ от употребления алкоголя может привести к редукции функциональных и морфологических изменений печени

вследствие значительных компенсаторных возможностей органа. У другой группы больных АБП быстро прогрессирует до стадии цирроза печени, подчас минуя стадию гепатита, в результате прямого фиброгенного действия алкоголя и его метаболитов. Прогрессирование хронического алкогольного гепатита до стадии цирроза возможно и при прекращении употребления алкоголя вследствие присоединения аутоиммунной деструктивной реакции. Есть пациенты, у которых заболевание протекает в виде эпизодов обострения алкогольного гепатита (или острого алкогольного гепатита) на фоне или после алкогольных эксцессов, причем длительное время без формирования цирроза печени. Причиной подобного разнообразия вариантов течения АБП являются множество генетических, средовых и индивидуальных факторов, определяющих ее развитие и прогрессирование.

Длительное время считалось, что основным фактором, определяющим развитие АБП, является систематическое (ежедневное) многолетнее употребление алкоголя в гепатотоксических дозах, превышающих 40–80 г этилового спирта в сутки для мужчин и 20 г для женщин [5]. В настоящее время признано, что безопасной дозы алкоголя в плане формирования АБП не существует. В этой связи Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) предложено разграничение понятий «опасное употребление алкоголя», «вредное употребление алкоголя», «эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах» и «алкогольная зависимость». Опасным считается уровень употребления алкоголя, который увеличивает риск неблагоприятных событий при условии сохранения сложившихся привычек употребления алкоголя [6]. Вероятность негативного прогноза

для здоровья пациента связывают с потреблением более одной стандартной порции алкоголя (10 г этанола, эквивалентного 25 г 40%-ной водки, 100 г 9–11%-ного сухого вина или 200 г 3–5%-ного пива) в день [6].

Критерием вредного употребления алкоголя считается реальное причинение вреда здоровью (физическому или психическому), не зависящее напрямую от дозы и длительности употребления алкоголя [6]. Эпизодическим употреблением алкоголя в больших количествах считается более 60 г чистого спирта, употребленного за сутки [4].

В развитии и прогрессировании АБП имеет значение гендерный фактор. Установлено, что женщины более чувствительны к токсическому воздействию алкоголя. Алкогольное повреждение печени развивается у женщин при меньших дозах потребляемого алкоголя, за более короткий период и протекает тяжелее, чем у мужчин. Летальность от цирроза печени у женщин также выше. Это, во-первых, связано с тем, что у женщин значительно более низкая, чем у мужчин, активность желудочной алкогольдегидрогеназы, ограничивающей попадание этанола в печень через портальную систему. Поэтому практически весь этанол, поступающий в организм женщины, метаболизируется в печени. Во-вторых, более высокий риск развития АБП у женщин обусловлен гормональными факторами. Под влиянием эстрогенов купферовские клетки женщин более чувствительны к эндотоксинам, транспорт которых через кишечную стенку на фоне приема алкоголя существенно возрастает. Приводятся данные о роли эстроген-связанных рецепторов как транскрипционных регуляторов печеночных CYP1 рецепторов, управляющих индуцированным алкоголем окислительным стрессом

и повреждением печени в результате индукции микросомальной монооксигеназы CYP2E1 [7].

Частота развития АБП связана с этнической принадлежностью, опосредованной генетическим полиморфизмом метаболизирующих этанол ферментов [8]. Дефицит алкогольдегидрогеназы обнаруживается у 50 % людей азиатской расы, что объясняет плохую переносимость ими этанола. Высокий риск АБП наблюдается также у лиц с неизменной или даже высокой активностью алкогольдегидрогеназы, но низкой активностью ацетальдегиддегидрогеназы [9]. Генетическим полиморфизмом ферментных систем, метаболизирующих алкоголь, определяется и скорость его элиминации, которая у разных людей различается по меньшей мере в три раза [10]. Прогрессированию АБП может способствовать нарушение питания, прежде всего хронический дефицит белка, витаминов и минералов, свойственный пациентам, злоупотребляющим алкоголем [11]. Имеют значение также инфицирование гепатотропными вирусами и ожирение [12, 13], а также применение лекарственных препаратов, метаболизм которых осуществляется ферментными системами печени [14.]. На фоне употребления алкоголя повышается чувствительность ферментных систем печени к лекарственным препаратам и их метаболитам, что может приводить к токсическому поражению печени или усугублять его. Некоторые лекарственные препараты (аспирин, антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов) уменьшают активность желудочной алкогольдегидрогеназы, повышая тем самым функциональную нагрузку на печеночную систему элиминации алкоголя.

Значительную роль в развитии и прогрессировании АБП, в том числе и после прекращения употребления алкоголя, играют иммунные факторы. Продукты метаболизма этанола способствуют сенсibilизации Т-клеток с образованием большого количества цитотоксических Т-лимфоцитов. В результате взаимодействия иммунокомпетентных клеток высвобождается значительное количество провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) и тумор-некротизирующего фактора альфа (ТНФ-α). Установлено, что уровень циркулирующих в крови

ТНФ-α и растворимых рецепторов к ТНФ-α коррелирует с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания [5]. Высокая концентрация ТНФ-α и ИЛ посредством стимуляции продукции активных форм кислорода и оксида азота способствует повреждению гепатоцитов, персистенции воспалительного процесса в печени, а также развитию холестаза, ускоряющему формирование фиброза печени [15]. Дополнительным фактором, стимулирующим продукцию провоспалительных цитокинов, развитие локальной и системной воспалительной реакции, служит ассоциированное с употреблением алкоголя повышение проницаемости кишечной стенки и транслокация кишечных бактерий и эндотоксинов в мезентериальный кровоток. Нарушение гуморального иммунитета при АБП характеризуется повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов, особенно IgA, который откладывается в стенке печеночных синусоидов, а также формированием аутоиммунных реакций на алкогольный гиалин и ацетальдегидбелковые комплексы. Именно с развитием аутоиммунных реакций может быть связано прогрессирование АБП у пациентов, прекративших прием алкоголя [16]. Таким образом, АБП развивается в результате прямого токсического эффекта этанола, воздействия токсичных продуктов его метаболизма на фоне влияния многообразных генетических и иммунных механизмов [4].

Основные этапы патогенеза АБП включают компенсаторно-приспособительные реакции (адаптивную гепатомегалию и функциональные перестройки), жировую дистрофию печени с фиброзом или без него, перивенулярный и перипеллюлярный фиброз, некротические процессы, нарушение иммунологических реакций, замедление процессов регенерации и стимуляцию коллагеногенеза, составляющие основу хронического алкогольного гепатита и цирроза печени.

Адаптивная алкогольная гепатопатия представляет собой начальную стадию АБП. Она протекает бессимптомно или с умеренными болями в правом подреберье, обусловленными гепатомегалией. Возможно повышение активности сывороточной ГГТП. Гистологическая картина ха-

рактеризуется гипертрофией гладкого эндоплазматического ретикулула, увеличением количества пероксисом и гигантскими митохондриями в цитоплазме гепатоцитов. Алкогольиндуцированная гипертрофия гладкого эндоплазматического ретикулула способствует усилению продукции печенью липопротеидов и гепатотоксичного ацетальдегида, что посредством многочисленных структурных и функциональных перестроек приводит к жировой дистрофии и дегенеративным изменениям гепатоцитов. Обычно на данном этапе у больных наблюдается повышение толерантности к высоким дозам алкоголя, а также изменение метаболизма некоторых лекарственных препаратов.

Небольшое количество эпизодически принимаемого этанола может быть полностью метаболизировано до ацетальдегида под влиянием печеночной алкогольдегидрогеназы, локализующейся в цитозоле гепатоцитов, и микросомальной этанолокислительной системы, расположенной в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулула. Печеночная алкогольдегидрогеназа метаболизирует этанол, если его тканевая концентрация не превышает 10 ммоль/л (50 мг/дл). Систематическое употребление алкоголя снижает активность алкогольдегидрогеназы и повышает уровень его основного токсического метаболита – ацетальдегида. При тканевой концентрации этанола выше 10 ммоль/л (50 мг/дл) основную роль в его метаболизме принимает на себя система микросомального окисления. Она является компонентом цитохрома P-4502E1 (CYP2E1) и обладает способностью влиять на метаболизм других соединений, таких как ацетаминофен, нитрозамины и т. д. Длительное употребление алкоголя стимулирует продукцию CYP2E1, что, по-видимому, приводит к более быстрой элиминации этанола у хронических алкоголиков и прогрессированию поражения печени. Индукция микросомальной этанолокислительной системы приводит к образованию из эндогенных субстратов потенциально канцерогенных соединений и повышает гепатотоксичность экзогенных веществ.

Таблица 2
Частота прогрессирования АБП и НАЖБП до цирроза печени [17, 18]

	АБП	НАЖБП
Прогрессирование воспаления и фиброза, %	20–40	10–20
Частота прогрессирования стеатоза печени до цирроза (в год), %	1,0–3,1	0,0–2,5
Частота прогрессирования стеатогепатита до цирроза печени (в год), %	3,2–12,2	1,3–3,5

Таблица 3
Анкета-опросник CAGE

11	Чувствовали ли Вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков?
22	Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют Ваше злоупотребление спиртными напитками?
33	Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя?
44	Трудно ли Вам проснуться на следующий день после приема алкоголя?

На втором этапе ацетальдегид окисляется до уксусной кислоты, которая затем превращается в ацетилкофермент А. Окисление этанола до ацетальдегида сопровождается переносом водорода этанола на никотинамидеин-динуклеотид (НАД⁺) и образованием восстановленного НАД (НАДН₂), изменяющего окислительно-восстановительный потенциал гепатоцита. Это способствует увеличению синтеза печенью жирных кислот и снижению их β-окислению в митохондриях, повышению содержания в гепатоцитах триглицеридов и субстратов для их синтеза, накоплению нейтрального жира гепатоцитах, синтезирующегося из жирных кислот, глюкозы и этанола (как экзогенного, так и эндогенного, образующегося в результате сбраживания углеводов кишечной микрофлорой).

В трансформации стеатоза печени в гепатит, а также в персистенции гепатита существенная роль принадлежит избыточному бактериальному росту в кишечнике, способствующему эндотоксемии, продукции провоспалительных цитокинов и активации клеток Купфера. Активация перекисного окисления липидов с образованием и накоплением активных форм кислорода и большого количества высокотоксичных ксенобиотиков вызывает нарушение работы электронно-транспортной цепи митохондрий, тканевую гипоксию, стимулирует фибробласты и соответственно синтез коллагена и развитие фиброза печени. Продукты перекисного окисления липидов потенцируют прямое воздействие этанола на фосфолипиды мембран гепатоцитов, цитокиногенез (интерлейкины -1 и -6, ТНФ-α), подавляют репарацию ДНК, активируют компоненты

комплемента, вызывая воспалительные реакции в печени и усиливая ее окислительное повреждение.

Таким образом, при систематическом употреблении больших доз этанола в результате образования токсических веществ параллельно с жировой дистрофией гепатоцитов формируются некрозы паренхимы печени, главным образом в зоне центральных вен (центролобулярные некрозы), и мезенхимально-воспалительная реакция, ответственные за прогрессирующее течение заболевания с высокой степенью вероятности развития фиброза (преимущественно перивенулярного). Перивенулярный фиброз способствует развитию ишемических некрозов, коллабированию печеночных долек, образованию соединительнотканых септ, развитию и прогрессированию внутрипеченочного холестаза, формированию цирроза печени и портальной гипертензии при АБП.

Алкогольное поражение печени обычно протекает без отчетливой клиники. К тому же пациенты, как правило, скрывают патологическое пристрастие к употреблению алкоголя или же не вполне адекватно оценивают роль алкоголя в развитии заболевания. В этой связи диагностика АБП и ее клиноморфологических вариантов может быть затруднена в силу субъективных и объективных факторов. Особенную сложность может представлять дифференциальная диагностика АБП и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Тем не менее выяснение связи поражения печени с употреблением алкоголя имеет существенное значение в силу ряда причин и прежде всего исходя из нюансов лечебной тактики

и различной частоты прогрессирования до цирроза печени (табл. 2).

В силу данных обстоятельств у всех пациентов с признаками поражения печени следует обращать внимание на признаки систематического злоупотребления алкоголем, такие как увеличение околоушных слюнных желез, недостаточность питания, саркопения, контрактура Дюпюитрена, симметричная периферическая нейропатия и др. Для выявления связи имеющихся признаков поражения печени с употреблением алкоголя, помимо сбора анамнеза, используются опросники CAGE (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) (табл. 2) и AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) (табл. 3).

Каждому положительному ответу на вопрос присваивается балл. Два набранных балла и более указывают на скрытое или явное пристрастие к алкоголю (чувствительность теста – 66 %, специфичность – 91,4 %).

ВОЗ интерпретирует результаты следующим образом:

- число баллов 8 или более (у женщин – 7 баллов): высокая вероятность опасного или вредного употребления алкоголя (чувствительность – 77 %, специфичность – 76 % для мужчин; чувствительность – 86 %, специфичность – 74 % для женщин);
- 20 баллов и выше: признак наличия или высокого риска развития алкогольной зависимости, что требует проведения дальнейшей прицельной диагностики алкогольной болезни печени (см. рис.) (чувствительность – 84 %, специфичность – 76 % для мужчин; чувствительность – 88 %, специфичность – 76 % для женщин) [19].

С целью уточнения этиологии стеатогепатита клиникой Мейо (Mayo Clinic, США) предложен индекс ANI «алкоголь – не алкоголь». В формулу для его расчета входят индекс массы тела, пол, средний объем эритроцитов, соотношение АСТ/АЛТ. Калькулятор расчета ANI представлен на сайте клиники (www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html). При положительном значении ANI с высокой вероятностью выставляется диагноз АБП.

Таблица 3
Анкета-опросник AUDIT

Вопросы	Баллы				
	0	1	2	3	4
1. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	Никогда	Раз в месяц или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 раза в неделю или чаще
2. Сколько стандартных порций напитков, содержащих алкоголь, Вы выпиваете в типичный день, когда пьете?	1 или 2	3 или 4	5 или 6	7 или 9	10 или больше
3. Как часто Вы за один случай выпиваете шесть или более порций?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
4. Как часто за последний год у Вас бывало, что Вы не могли остановиться, начав пить?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
5. Как часто за последний год из-за выпивки Вы не делали того, что от Вас обычно ожидалось?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
6. Как часто за последний год Вам необходимо было выпить с утра, чтобы прийти в себя после того, как вы много пили накануне?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
7. Как часто за последний год у Вас было чувство вины или угрызений совести после выпивки?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить, что было накануне вечером, из-за того, что выпивали?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
9. Получали ли Вы или кто-нибудь другой травму в результате того, что выпивали?	Нет	–	Да, но не за последний год	–	Да, за последний год
10. Случалось ли, что Ваш родственник, друг, врач или какой-либо другой медицинский работник высказывали озабоченность по поводу Вашего употребления алкоголя или предлагали Вам пить меньше?	Нет	–	Да, но не за последний год	–	Да, за последний год

В анализах крови у пациентов с АБП могут быть выявлены макроцитоз, повышение активности ГГТП, аминотрансфераз, преимущественно аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ), повышение значения коэффициента де Ритиса > 1 . При развитии выраженной функциональной недостаточности печени наблюдаются снижение концентрации сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения. Для подтверждения факта систематического злоупотребления алкоголем в клинической практике применяют метод выявления ацетальдегидмодифицированного гемоглобина, а также углеводно-дефицитный (десилированный) трансферрин, повышение концентрации которого в крови происходит при ежедневном приеме 50–80 г и более этанола в сутки на протяжении 1–2 недель (давностью не более 2–3 недель) [4]. Для диагностики фиброза печени могут быть использованы неинвазивные (эластография, комбинации показателей сыворотки крови [диагностические тесты FibroTest, FibroSpect, Hepascore, Fibrometer, AshTest]) и инвазивные (биопсия печени) методы [1].

В лечении пациентов с АБП принципиальное значение имеет отказ от алкоголя. На стадии алкогольного стеатоза и даже алкогольного гепатита выполнение только этого условия на стадии стеатоза и гепатита может приводить к постепенному обратному развитию патологических изменений в печени [2]. Однако лишь 24 % пациентов способны полностью отказаться от алкоголя, а 81 % не способны к воздержанию от алкоголя более года [20]. Поэтому параллельно с подходом, предполагающим полное воздержание от алкоголя, внедряется концепция уменьшения его потребления как цель терапевтического воздействия. Тем не менее при тяжелых формах поражения печени речь может идти только о полном отказе от алкоголя [2].

Диета [1] пациентов со всеми формами АБП должны быть полноценной, калорийной (более 2000 ккал в сутки), богатой белками (1,0–1,5 г на кг массы тела, но при отсутствии печеночной энцефалопатии), с повышенным содержанием витаминов группы В, витамина Е, фолиевой и липоевой кислот, а также микроэлементов (цинка, магния, селена). Для пациентов с острой

энцефалопатией количество белка ограничивается до 20 г в день до улучшения состояния с постепенным его увеличением в пищевом рационе как минимум до 0,5 г/кг в день. Для больных, находящихся в коме, отказывающихся есть или продолжающих употреблять алкоголь до развития комы, белки на некоторое время полностью исключаются, по показаниям применяется нутритивная поддержка (энтеральное, парентеральное или смешанное питание) [21].

Медикаментозная терапия пациентов с различными вариантами АБП включает [1, 2, 4]:

- кортикостероиды (при тяжелом алкогольном гепатите [индекс Мэддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 , GASH ≥ 8], энцефалопатии, при отсутствии противопоказаний);
- пентоксифиллин *per os* 1200 мг в сутки для снижения риска гепаторенального синдрома;
- препараты разных групп, объединенные термином «гепатопротекторы» (метадоксил, адеметионин, УДХК, силимарин, ЭФЛ, растительные и комбинированные гепатопротекторы), дезинтоксикационную терапию;

- витамины (тиамин, пиридоксин, никотиновую кислоту, кобаламин, фолиевую кислоту, аскорбиновую кислоту, витамины А, Е и К);
- микроэлементы (калий, магний, цинк);
- антиоксиданты;
- терапию по индивидуальным показаниям (гипоаммониемические, антибактериальные средства и др.);
- терапию, направленную на коррекцию неврологических расстройств и изменений в психоэмоциональной сфере (чаще в рамках абстинентного синдрома), трофологического статуса (белковых, электролитных нарушений), кардиальной дисфункции, лечение сопутствующей патологии (панкреатит, гастропатии).

При тяжелом течении ОАГ (тяжелом алкогольном гепатите) могут быть показаны методы экстракорпоральной детоксикации (альбуминовый диализ, МАРС [молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система]) и трансплантация печени.

Основными клиническими критериями эффективности лечения больных с хроническими формами АБП и, в частности, хроническим алкогольным гепатитом, являются уменьшение клинических проявлений заболевания и нормализация биохимических показателей функции печени. Принципиально важным моментом является направление терапии, предусматривающее коррекцию воспалительно-дистрофических изменений в печени и предотвращение прогрессирования фиброза печени. Для этого требуется длительная медикаментозная терапия, направленная на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования АБП, при обязательном условии прекращения или существенного ограничения употребления алкоголя.

Широким спектром действия на разнообразные патогенетические механизмы формирования АБП обладает УДХК (Урсосан), являющийся базисным при всех вариантах течения заболевания, за исключением декомпенсированного цирроза печени [22]. К доказанным эффектам УДХК (степень доказательности А-В) относятся

цитопротективный (гепатопротекторный), антихолестатический, антифибротический, противовоспалительный, иммуномодулирующий, холеретический, холелитический, гипохолестеринемический и антиоксидантный, а также способность препарата регулировать апоптоз [23–29].

Гепатопротекторный эффект УДХК опосредован стабилизацией клеточных мембран гепатоцитов и холангиоцитов, что делает их невосприимчивыми к повреждающему действию токсичных желчных кислот и продуктов метаболизма этанола [30].

Наиболее отчетливо клинический эффект УДХК проявляется при холестатических формах АБП. Клиническое исследование по изучению эффективности урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана) в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени установило, что у всех больных на фоне 24-недельной терапии с применением Урсосана в дозе 13–15 мг/кг в сутки отмечалась положительная динамика клинико-лабораторных и морфологических данных [31]. Механизм антихолестатического эффекта УДХК заключается в стимуляции выведения токсичных желчных кислот из гепатоцитов ферментативным путем за счет активации α -протеинкиназы [23]. Кроме того, УДХК ингибирует всасывание токсичных желчных кислот в подвздошной кишке, уменьшая тем самым их количество в общей энтерогепатической циркуляции, а также регулирует каналикулярный транспорт желчных кислот, что приводит к снижению их концентрации в ткани печени. УДХК ингибирует важнейший фермент синтеза холестерина в печени ГМК-КоА-редуктазу, за счет чего реализуется ее эффект при алкогольном стеатозе печени.

Оптимальная доза УДХК (Урсосана) при АБП составляет 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Курс лечения обычно продолжается от 3 до 6 месяцев, но при необходимости может быть пролонгирован на более длительный срок. Прием Урсосана можно сочетать с другими гепатопротекторами и, по показаниям, с глюкокортикоидами.

В исследованиях, посвященных анализу эффективности УДХК при АБП, было показано, что применение УДХК приводит к улучшению пока-

зателей функции печени, в частности печеночных ферментов и билирубина [23, 32–34]. Описан положительный клинический эффект УДХК у пациентов с хроническим гепатитом алкогольной этиологии, проявляющийся уменьшением выраженности астенического и диспептического синдромов, кожного зуда, снижением активности АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы и содержания общего билирубина в сыворотке крови [35]. У пациентов с алкогольным гепатитом и фиброзом печени применение препарата УДХК на фоне диеты и алкогольной абстиненции приводит к значимому улучшению клинических и лабораторно-инструментальных показателей, препятствует дальнейшему прогрессированию фиброза печени, улучшает качество жизни и психологический статус [36, 37]. Положительное влияние УДХК на биохимические показатели отмечено у пациентов с циррозом печени алкогольного генеза [23, 34]. Было показано, что у пациентов с алкогольным циррозом печени на фоне полного отказа от употребления алкоголя и приема УДХК выявлено достоверное снижение показателей холестаза и цитолиза, а также значимое уменьшение плотности печени, по данным ультразвуковой эластографии [37].

Применение Урсосана оправдано у пациентов с АБП, имеющих сопутствующую патологию билиарного тракта, в том числе билиарный сладж и желчно-каменную болезнь. Результаты многочисленных исследований показали, что назначение УДХК способствует ликвидации отека стенки желчного пузыря и исчезновению осадка (сладжа) в его полости. Холелитическое действие препарата связано с увеличением растворимости холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов. УДХК снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот. Больным АБП с сопутствующей желчно-каменной болезнью назначают УДХК в дозе 10 мг/кг в сутки однократно вечером перед сном. Длительность лечения колеблется от 6 до 12 месяцев при непрерывном приеме препарата. Независимо от наступления литолитического эффекта, терапия УДХК ослабляет выраженность болевого синдрома, умень-

УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе **500 мг**

Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА



УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

PRO.MED.CS
Praha a.s.

WWW.URSOSAN.RU

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ.

** Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2019

П N016302/01 от 26.02.2010

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

шает вероятность развития острого холецистита и рецидивов хронического панкреатита. Лечение проводят под контролем состояния камней, по данным УЗИ, каждые 3–6 месяцев.

Важным свойством УДХК при АБП является ее способность подавлять активность провоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1, -2, -4, -6), ФНО-α, интерферона-γ, снижать уровень перекисного окисления липидов и стимулировать антиоксидантную защиту [23, 24, 28, 38]. Это позволяет успешно использовать УДХК в патогенетической терапии АБП, сочетающейся с вирусными гепатитами.

В экспериментальной модели показано, что назначение УДХК предотвращало повреждение мембран митохондрий и уменьшало этанолиндуцированный стеатоз в культурах клеток [27]. Антиапоптотический эффект УДХК связан с угнетением митохондриального пути апоптоза за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки с последующим образованием апоптосомы [38].

В исследовании D. Ciocan *et al.* [39] было установлено, что у пациентов с алкогольным циррозом печени наблюдаются специфические изменения пула желчных кислот со сдвигом в сторону более гидрофобных и токсичных видов, которые могут быть ответственны за специфические изменения микробиоты, которая, в свою очередь, усугубляет изменение пула желчных кислот, трансформируя первичные во вторичные желчные кислоты, что приводит к порочному циклу. Выраженность изменений зависит от тяжести АБП. УДХК повышает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник и уменьшает их локальную концентрацию в тканях печени [29]. Холеретический эффект УДХК обусловлен конкурентным замещением токсичных гидрофобных желчных кислот в общем их пуле на гидрофильную УДХК [40]. Учитывая сигнальную роль желчных кислот в регуляции углеводного обмена и жировом перерождении печени [41], представляется обоснованным дополнительное изучение эффектов УДХК в отношении инсулинорезистентности и стеатоза печени.

Таким образом, УДХК оказывает многоплановое действие на основные печеночные синдромы, наблюдающиеся у пациентов с АБП, – цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный, что позволяет рассматривать ее в качестве базисного патогенетического препарата для длительной терапии основных форм заболевания.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (6): 20–40.
- European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J. Hepatol. 2012; 57 (2): 399–420.
- Srikureja W., Kyulo N.L., Runyon B.A., Hu K.Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol. 2005; 42: 700–706.
- EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J. Hepatol. 2018; 69: 154–181.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и соавт. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016: 43–54.
- Niamh Fitzgerald. Краткое профилактическое консультирование в отношении употребления алкоголя: учебное пособие ВОЗ для первичного звена медико-санитарной помощи (русскоязычная версия) / ВОЗ. 2017 [электронный ресурс] www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2017/who-alcohol-brief-intervention-training-manual-for-primary-care-2017.
- Kim D.K., Kim Y.H., Jang H.H. Estrogen-related receptor γ controls hepatic CB1 receptor-mediated CYP2E1 expression and oxidative liver injury by alcohol. Gut. 2013; 62 (7): 1044–1054.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтера; 2007: 85–118.
- Кибитов А.О., Анохина И.П. Этиология и патогенез нарколологических заболеваний: критическая роль генетических факторов. Вопросы наркологии. 2017; 2–3: 42–85.
- Bosron W.F., Ehrig T., Li T.K. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. Sem Liver Dis 1993; 13: 26–38.
- Яковлева Л.М., Леженина С.В., Маслова Ж.В. Изучение всасывательной функции кишечника на экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации. Казанский медицинский журнал. 2012; 93 (3): 499–502.
- Wheeler M. Ethanol and HCV-induced cytotoxicity: the perfect storm. Gastroenterology, 2005; 128: 232–4.
- Joshi K., Kohli A., Manch R., Gish R. Alcoholic liver disease: High risk or low risk for developing hepatocellular carcinoma? Clin. Liver Dis. 2016; 20: 563–580.
- Chan L.N., Anderson G.D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). Clin Pharmacokinet. 2014; 53 (12): 1115–36.
- Kono H., Rusyn I., Yin M. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. J Clin Invest. 2000; 106: 867.
- Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Ч. 1. Архив внутренней медицины. 2012; 6 (8): 50–54.
- Mathurin P., Beuzin F., Louvet A *et al.* Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25: 1047–1054.
- Deleuran T., Grønbaek H., Vilstrup H., Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic

pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35 (11): 1336–1342.

- Stauf K., Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. World J Gastroenterol. 2016; 22 (14): 3725–3734.
- Miller W.R., Walters S.T., Bennett M.E. How effective is alcoholism treatment in the United States? J Stud Alcohol. 2001; 62: 211–20.
- Merve Guney, Metin Basaranoglu Nutrition in Patients with Alcoholic Liver Disease: A Comprehensive Review. Gastroenterology and Digestive System. 2019; 7 (1): 1–8.
- Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Ч. 2. Архив внутренней медицины. 2013; 1 (9): 60–63.
- Plevris J.N., Hayes P.C., Bouchier I. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991; (3): 653–656.
- Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. Adv Med Sci. 2006; 51: 54–59.
- Hamed R., Ahmed H. Effect of ursodeoxycholic (UDCA) acid on fibrogenesis markers in alcoholic liver disease in man. Hepatology J Liver. 2017; 6 (2): Suppl.: 70.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. Врач. 2012; 10: 52–55.
- Neuman M.G., Cameron R.G., Shear N.H. *et al.* Effect of tauroursodeoxycholic and ursodeoxycholic acid on ethanol-induced cell injuries in the human Hep G2 cell line. Article Gastroenterology. 1995; 109: 555–563.
- Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в клинической практике. Медицинский совет. 2010; 1–2: 10–1.
- Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. Consilium Medicum. 2008; 6 (7): 460–3.
- Okada K., Shoda J., Taguchi K. *et al.* Ursodeoxycholic acid stimulates nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2008; 295 (4): G735–47.
- Широкова Е.Н., Кузнецова Е.А., Маевская М.В. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом. РЖГГК. 2007; 3: 52–58.
- Bellentani S. *et al.* Ursodeoxycholic acid (UDCA) in chronic hepatitis: A double-blind multicenter clinical trial. Gastroenterol. 1991; 100: A719.
- Lirussi F. *et al.* Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of alcoholic patients: influence of hepatitis C virus (HCV) infection. J. Hepatol. 1992; 16 (Suppl. 1): S99.
- Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyltoxic hepatopathy. Clin. Ter. 2002; 5 (153): 305–7.
- Маевская М.В., Буеверов А.О. Клинические варианты алкогольной болезни печени. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2006; 2: 9–13.
- Маев И.В., Еремин М.Н., Каракозов А.Г. и др. Монотерапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты или эссенциальными фосфолипидами у больных алкогольным гепатитом. Врач. 2013; 7: 1–12.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стркова Н.Ю. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. Клин перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 4: 43–48.
- Amari J., Viana R., Ramalho R. *et al.* Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. J. Lipid Res. 2009; 50 (9): 172134.
- Ciocan D., Voican C.S., Wrzosek L. *et al.* Bile acid homeostasis and intestinal dysbiosis in alcoholic hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 48 (9): 961–974.
- Надинская М.Ю. Исследование применения УДХК в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. Consilium Medicum. 2003; 6: 318–22.
- Trauner M., Claudel T., Fickert P., Moustafa T., Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. Dig Dis. 2010; 28 (1): 220–4.



Современные возможности изучения роли пристеночной микробиоты тонкой кишки в развитии метаболического синдрома



М. В. Ляпина



Я. М. Вахрушев

М. В. Ляпина, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии¹
Я. М. Вахрушев, д.м.н., проф., заслуженный работник Минздрава Удмуртии, заслуженный врач России, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

Current opportunities for studying role of mucosal small intestine microbiota in development of metabolic syndrome

M. V. Lyapina, Ya. M. Vakhruшев

Tyumen State Medical University, Tyumen; Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; Russia

Резюме

Цель. Характеристика состава энтеральной пристеночной микробиоты и ее роли в нарушении функционального состояния тонкой кишки (ТК) у лиц с метаболическим синдромом (МС). **Материалы и методы.** Обследовано 68 пациентов с МС. Определение количественного и качественного состава пристеночной микробиоты ТК и уровня эндотоксинемии проведено на газовом хроматографе Agilent с масс-селективным и пламенно-ионизационным детекторами. В оценке всасывательной функции применены вещества, не подвергающиеся ферментативной обработке – глюкоза и D-ксилоза. Состояние пристеночного пищеварения в ТК оценивалось по результатам усвоения дисахарида сахарозы, а полостное пищеварение – по усвоению растворимого крахмала. В крови определяли уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов. Углеводный обмен оценивали с помощью перорального глюкозотолерантного теста. **Результаты.** По данным ГХ–МС микробных маркеров крови, у больных с МС повышается пристеночный бактериальный рост в ТК за счет условно патогенной микробиоты (бактерии типа Firmicutes, грибов рода Candida, вирусов Herpes Simplex). У больных на фоне повышенного всасывания моносахаридов в постпрандиальном периоде наблюдается угнетение полостного и пристеночного пищеварения. При МС установлено повышение уровня эндотоксина в крови более чем в шесть раз в сравнении с контрольной группой. При корреляционном исследовании выявлена сильная положительная связь между степенью повышения эндотоксинемии и уровнем коэффициента атерогенности. **Заключение.** Результаты исследования позволяют утверждать, что взаимосвязанное нарушение гидролиза, резорбции и пристеночной экосистемы в ТК является важным звеном в сложном патогенетическом круге МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, гидролиз и резорбция в тонкой кишке, пристеночная микробиота, эндотоксемия.

Summary

Aims. Characterization of the composition of the enteric parietal microbiota and its role in impaired functional state of the small intestine (SI) in individuals with metabolic syndrome (MS). **Materials and methods.** 68 patients with MS were examined. The quantitative and qualitative composition of the near-wall microbiota of SI and the level of endotoxemia were determined using an Agilent gas chromatograph with mass-selective and flame-ionization detectors. In evaluating the absorption function, substances that were not subjected to enzymatic processing, glucose and D-xylose, were used. The state of parietal digestion in the SI was evaluated by the results of the assimilation of sucrose disaccharide, and cavity digestion by the assimilation of soluble starch. Blood levels of total cholesterol, cholesterol of high density lipoproteins, triglycerides were determined. Carbohydrate metabolism was evaluated using an oral glucose tolerance test. **Results.** According to GC–MS data of microbial blood markers in patients with MS, parietal bacterial growth in SI increases due to opportunistic microbiota (bacteria such as Firmicutes, fungi of the genus Candida, Herpes Simplex viruses). In patients with increased absorption of monosaccharides in the postprandial period, inhibition of abdominal and parietal digestion is observed. In MS, an increase in the level of endotoxin in the blood by more than six times was established in comparison with the control group. A correlation study revealed a strong positive relationship between the degree of endotoxemia increase and the level of atherogenicity coefficient. **Conclusion.** The results of the study suggest that the interconnected violation of hydrolysis, resorption and parietal ecosystems in SI is an important link in the complex pathogenetic circle of MS.

Key words: metabolic syndrome, hydrolysis and resorption in the small intestine, mucosal small intestine microbiota, endotoxemia.

Известно, что в энтеральном пищеварении важное место занимает полостная микрофлора [1, 2]. Выделенные и изученные микроорганизмы пищеварительного тракта ферментируют практически все пищевые углеводы, белки и липиды. Бактерии участвуют в синтезе витаминов и усвоении микроэлементов [3]. Полезная микробиота обеспечивает питание эпителиоцитов продуктами метаболизма (короткоцепочечными жирными кислотами –

бутират, ацетат, пропионат и др.) и тем самым обеспечивает сохранность барьерной функции кишечной стенки [4]. Пищеварительная функция микробиоты реализуется за счет регуляции функций кишечника и непосредственной утилизации питательных субстратов. В то же время изменение состава микробиоты, особенно с увеличением патогенной микрофлоры, может приводить не только к нарушению полостного пищеварения, но и адекватного

метаболизма нутриентов в целом организме [5]. Однако состояние пристеночной микробиоты и ее роль в нарушении переваривания и всасывания в тонкой кишке при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями обменных процессов, остаются недостаточно изученными. Это связано с ограниченностью методических подходов в клинических условиях, позволяющих исследовать особенности микробиоценоза тонкой кишки (ТК).

Цель работы: характеристика состава энтеральной пристеночной микробиоты и ее роли в нарушении функционального состояния ТК у лиц с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы исследования

Обследовано 68 пациентов с метаболическим синдромом, средний возраст которых составил $49,14 \pm 6,52$ года. В верификации МС использованы критерии диагностики, предложенные в российских клинических рекомендациях по ведению больных с метаболическим синдромом 2013 года [6]. Обследование больных проводилось при наличии информированного добровольного согласия (приказ № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г., зарегистрированный Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082).

Критериями исключения из исследования явились: беременность и лактация, заболевания эндокринной системы (установленный сахарный диабет первого и второго типа, заболевания щитовидной железы и других желез внутренней секреции), туберкулез и онкологические заболевания любой локализации, воспалительные заболевания кишечника, хронические вирусные гепатиты, циррозы печени, применение антибактериальных и слабительных препаратов в последние 4 недели.

На основании измерения веса, роста и окружности талии у пациентов определяли индекс массы тела (ИМТ). Оценка липидного обмена проводилась по содержанию в плазме крови общего холестерина (Хс), Хс липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (Тг). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = (Хс - ХсЛПВП) / ХсЛПВП$. Состояние углеводного обмена оценивали с помощью перорального глюкозотолерантного теста.

Определение количественного и качественного составов пристеночной микробиоты тонкой кишки и уровня эндотоксинемии осуществляли на газовом хроматографе Agilent 7890 с масс-селективным и пламенно-ионизационным детек-

торами (Agilent Technologies, США). Метод газовой хроматографии масс-спектрометрии микробных маркеров (ГХ–МС) позволяет получить информацию о составе особых мономерных химических компонентов микробной клетки, поступающих в плазму крови, характерных для определенных таксонов бактерий, грибов, вирусов [7]. На основании полученных результатов рассчитаны объединенные статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника – общее количество клеток, полезная микробиота (ПолМ), условно патогенная микробиота (УПатМ), анаэробы и аэробы, и их соотношения.

Для исследования процессов всасывания применяли вещества, не подвергающиеся ферментативной обработке в ТК: глюкоза, d-ксилоза. Содержание d-ксилозы в моче определяли методом, предложенным Roe и Rice, после приема ее внутрь в количестве 5 г в 5-часовой порции мочи. Состояние пристеночного пищеварения оценивалось по результатам усвоения в тонкой кишке дисахарида сахарозы. Для характеристики полостного пищеварения в тонкой кишке использована проба с растворимым крахмалом. Нагрузочные тесты с глюкозой, сахарозой и крахмалом выполнялись последовательно, с интервалом между пробами в 2–3 дня, аналогично друг другу. Уровень глюкозы в крови определяли натощак, затем оценивали прирост гликемии после перорального приема 50 г глюкозы, сахарозы или крахмала через 30, 60 и 120 минут на анализаторе «ЭКСКАН-Г» с глюкозооксидазной мембраной МГ-1. При этом диагностическое значение имеет прирост гликемии через 30 и 60 минут. Прирост гликемии через 30 минут после нагрузки глюкозой характеризует всасывание в проксимальных отделах тощей кишки. Недостаточный прирост гликемии через 60 минут после нагрузки полисахаридами (растворимый крахмал) указывает на нарушение процессов полостного пищеварения, а после нагрузки дисахаридами – о нарушении мембранного пищеварения в тонкой кишке [8]. Результаты специальных

лабораторно-инструментальных исследований сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 62 лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.1. Для описания количественных признаков (при нормальном распределении исходных данных) использовались: средняя арифметическая (М), ошибка репрезентативности (стандартная ошибка) средней арифметической (m). При отклонении от нормального распределения – медиана (Me) и квартили. Межгрупповые различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты

Обязательный критерий метаболического синдрома – абдоминальное ожирение (окружность талии, превышающая 94 см у мужчин и 80 см у женщин), наблюдалось у всех обследуемых больных. Избыточная масса (ИМТ = $25,0\text{--}29,9$ кг/м²) отмечена у 18,5 % пациентов, ожирение I степени (ИМТ = $30,0\text{--}34,9$ кг/м²) – у 55,6 %, ожирение II степени (ИМТ = $35,0\text{--}39,9$ кг/м²) – у 18,5 %, ожирение III степени (ИМТ = $40,0$ кг/м² и более) – у 7,4 % пациентов. Нарушения углеводного обмена носили различный характер: нарушенная гликемия натощак была выявлена у 17,5 % пациентов, у остальных больных (82,5 %) наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе. У всех больных с метаболическим синдромом наблюдалась артериальная гипертензия: I степени – у 29,6 % больных, II степени – у 53,7 %, III степени – у 16,7 %. У пациентов с метаболическим синдромом выявлена липидная «триада» – уменьшение уровня Хс ЛПВП в сочетании с высокой концентрацией общего Хс и Тг. Общий Хс крови в группе наблюдения был более высоким ($7,06 \pm 0,16$ ммоль/л; $p < 0,05$), чем в группе контроля

Таблица
Объединенные показатели пристеночной микробиоты тонкой кишки у больных с метаболическим синдромом и лиц контрольной группы

Показатели	Численность, кл/г × 10 ⁵			
	Больные МС		Контрольная группа	
	Медиана	50%-ный интервал	Медиана	50%-ный интервал
Полезная микробиота	11887	7048–14264	11456	8426–16728
Условно патогенная микробиота	12950	8143–16857	5754	3798–6649
Полезная / условно патогенная микробиота	0,92	0,78–1,30	1,99	1,42–2,98
Анаэробы	20995	17886–29569	16228	11667–18177
Аэробы	3842	2599–5837	982	775–1283
Анаэробы	5,46	4,22–8,14	16,5	12,52–19,89
Общая бактериальная нагрузка	24837	20649–35482	17210	11562–23887
Микроскопические грибы	4490	3176–5762	1299	761–1962
Вирусы (у.к. Ед)	4816	2110–6605	631	287–884

(4,55 ± 0,22 ммоль/л). При этом отмечалась гипертриглицеридемия (2,93 ± 0,44 ммоль/л; $p < 0,05$) в сравнении с группой здоровых лиц (1,38 ± 0,19 ммоль/л) и уменьшение уровня Хс ЛПВП – 0,86 ± 0,14 ммоль/л (в группе контроля – 1,50 ± 0,12 ммоль/л; $p < 0,05$). У 97 % больных с метаболическим синдромом было выявлено повышение уровня коэффициента атерогенности – 5,23 ± 0,27, средний риск (коэффициент атерогенности от 3 до 4) наблюдался у 27,4 %, высокий риск (коэффициент атерогенности выше 4) – у 69,6 % больных.

Методом ГХ–МС микробных маркеров крови оценено количественное и качественное содержание микроорганизмов в пристеночном мукозном слое тонкой кишки больных с МС и лиц контрольной группы. При проведении описательной статистики выявлены существенные отклонения показателей микроорганизмов от нормальности, в связи с чем в работе в качестве средних величин использованы показатели медианы. Объединенные показатели микробиоты мукозного слоя тонкой кишки больных МС, представлены в таблице.

Судя по данным таблицы, в слизистой оболочке тонкой кишки здоровых лиц резидентная полезная микрофлора примерно в два раза превышает условно патогенную,

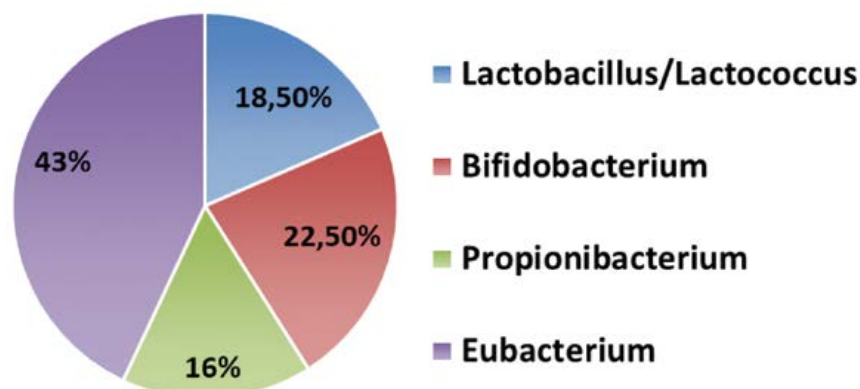


Рисунок 1. Структура полезной пристеночной микробиоты тонкой кишки здоровых лиц.

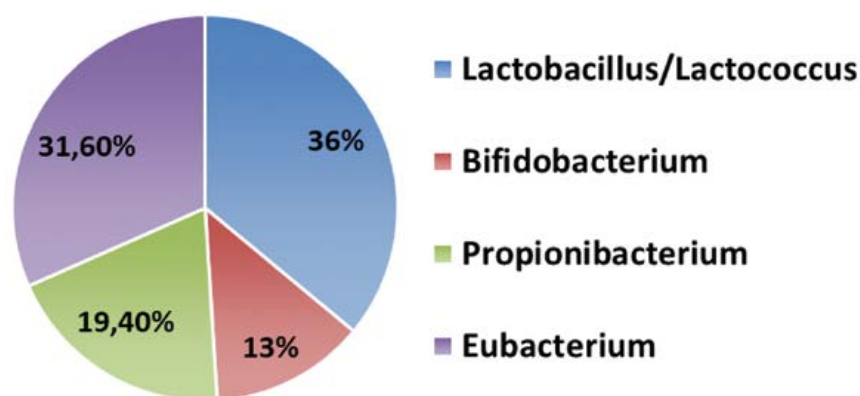


Рисунок 2. Структура полезной пристеночной микробиоты тонкой кишки у больных с МС.

а количество бактерий-анаэробов существенно преобладает по отношению к аэробам. У больных с МС наблюдается избыточный бактериальный рост (ИБР) в тонкой кишке преимущественно за счет условно патогенных штаммов микробиоты

и в сравнении с контрольной группой имеет место значительное увеличение роста аэробов, микроскопических грибов и вирусов.

В структуре полезной микробиоты (рис. 1) у лиц контрольной группы минимальную долю состав-

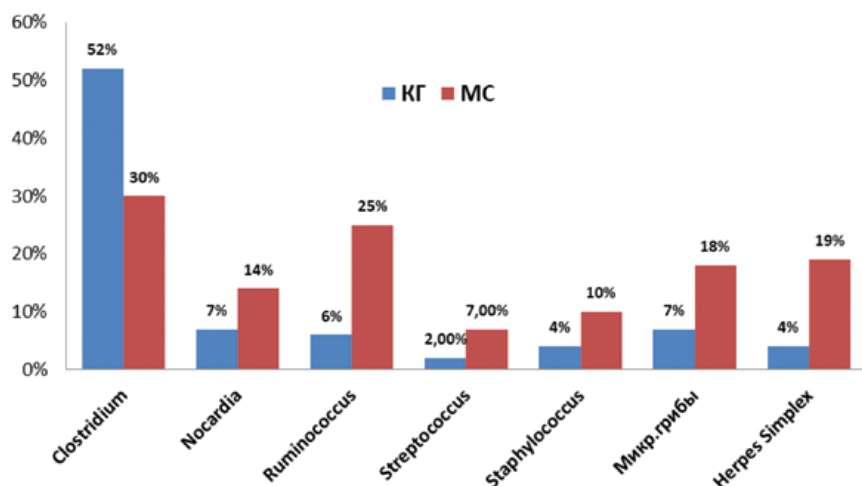


Рисунок 3. Структура основных видов условно патогенной пристеночной микрофлоры тонкой кишки у лиц контрольной группы и больных с МС.

ляют *Propionibacterium*, максимально представлены *Eubacterium*. Бифидо- и лактобактерии представлены в относительно равных пропорциях. У больных с МС (рис. 2) в структуре полезной микрофлоры наблюдается существенный рост лактобактерий и дефицит бифидобактерий.

Основные виды условно патогенной пристеночной микрофлоры тонкой кишки у здоровых людей и больных с МС представлены на рис. 3. У здоровых лиц в структуре условно патогенной микрофлоры тонкой кишки основную долю занимают бактерии рода *Clostridium*. У больных с МС в структуре условно патогенной микрофлоры наряду с бактериями рода *Clostridium* наблюдается повышение роста бактерий *Ruminococcus* и *Nocardia* – представителей типа *Firmicutes*.

У пациентов с МС выявлено угнетение мембранного и полостного этапов пищеварения. Прирост гликемии в первые 30 минут после нагрузки дисахаридом (сахарозой) в сравнении с контрольной группой ($2,40 \pm 0,14$ ммоль/л) существенно не отличался ($2,60 \pm 0,21$ ммоль/л; $p > 0,05$), а через час наблюдалось его снижение ($1,35 \pm 0,22$ и $2,80 \pm 0,34$ ммоль/л соответственно; $p < 0,05$). Прирост уровня глюкозы крови после приема полисахарида (растворимого крахмала) у больных был достоверно ниже в сравнении с контролем как через 30 минут ($0,36 \pm 0,02$ и $1,57 \pm 0,21$ ммоль/л соответственно; $p < 0,01$), так и че-

рез 60 минут ($0,32 \pm 0,04$ и $1,67 \pm 0,31$ ммоль/л соответственно; $p < 0,01$), что указывает на угнетение полостного гидролиза при МС. При изучении всасывания в тонкой кишке с использованием нагрузочного теста с глюкозой в течение 30 минут прирост гликемии был сопоставим с контролем ($2,72 \pm 0,13$ и $2,74 \pm 0,18$ ммоль/л; $p > 0,05$), а через 60 минут был более выраженным, чем в группе контроля ($3,12 \pm 0,17$ и $2,77 \pm 0,43$ ммоль/л; $p > 0,05$). Аналогичные нарушения резорбции в тонкой кишке отмечены при проведении пробы с d-ксилозой. У больных с метаболическим синдромом выявлено повышение всасывания d-ксилозы в сравнении с группой здоровых лиц – $2,15 \pm 0,07$ и $1,72 \pm 0,06$ г/л соответственно; $p < 0,05$.

При корреляционном исследовании установлена умеренная отрицательная связь между степенью общей бактериальной нагрузки (ОБН) и приростом гликемии через 30 минут после нагрузки крахмалом ($r = -0,58$; $p < 0,05$), то есть чем более выражен ИБР, тем сильнее страдает полостное пищеварение в ТК. Корреляционный анализ между ОБН и мембранным пищеварением также показал умеренную отрицательную связь ($r = -0,53$; $p < 0,05$), то есть чем более выражен ИБР, тем меньше прирост гликемии после нагрузки сахарозой. Связь между ОБН и всасывательной функцией ТК – положительная ($r = 0,41$; $p < 0,05$), при этом наиболее выраженная положительная

корреляция наблюдалась между приростом глюкозы и количеством бактерий рода *Ruminococcus* ($r = 0,59$; $p < 0,05$) и *Nocardia* ($r = 0,62$; $p < 0,05$) в ТК.

Обсуждение

По результатам наших исследований, в структуре пристеночной энтеральной микрофлоры у больных с МС наблюдается избыточный рост бактерий типа *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Nocardia*, *Ruminococcus*) и дефицит *Bifidobacterium*. *Ruminococcus*, повышенный рост которых нами выявлен у больных с МС, расщепляют целлюлозу, накапливают в цитоплазме резервный йодофильный полимер глюкозы. *Nocardia* также ферментируют различные углеводы, в том числе глюкозу [9]. С другой стороны, при употреблении пищи с большим содержанием устойчивого крахмала уровень *Ruminococcus* в метагеноме повышается [10].

Снижение ферментативной активности бифидо- и лактобактерий обуславливает замедление процессов утилизации организмом человека биологически активных соединений, усиление бродильных и гнилостных процессов. Условно патогенные бактерии вызывают нарушение процессов всасывания нутриентов, конкурируют с представителями нормофлоры за участие в процессах ферментации и усвоения питательных веществ, поступающих с пищей [11]. По данным наших исследований установлена тесная взаимосвязь между ИБР и нарушением полостного гидролиза крахмала и пристеночного гидролиза сахарозы у пациентов с МС. Наряду с развитием энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения избыточный бактериальный рост в ТК и дефицит бутиратпродуцирующих бактерий вызывают повышение проницаемости эпителия кишечной стенки [12], что способствует усилению всасывания моносахаридов путем пассивного транспорта в проксимальных отделах ТК.

Длительное течение и отсутствие лечения ИБР могут приводить к развитию эндогенной интоксика-

ции [13]. Одним из эндотоксинов является липополисахарид (ЛПС), входящий в состав внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий (Ю. В. Конев, 2012). По результатам исследования уровня эндотоксина крови методом ГХ–МС, у пациентов с МС было выявлено достоверное его превышение более чем в шесть раз в сравнении с контрольной группой ($2,73 \pm 0,69$ и $0,42 \pm 0,03$ нмоль/мл соответственно; $p < 0,05$). При корреляционном исследовании установлена сильная положительная связь между степенью повышения эндотоксемии и уровнем коэффициента атерогенности у пациентов с МС ($r = 0,69$; $p < 0,05$). Слизистая тонкой кишки постоянно обновляется, имеет высокую степень метаболической активности и, таким образом, является более уязвимой для ишемии и атрофии. Нарушение целостности и регенерации слизистого слоя приводит к нарушению функционального состояния ТК. Так, при ИБР, по нашим данным, снижаются гидролизные процессы в тонкой кишке. На фоне нарушения полостного гидролиза крахмала и пристеночного расщепления сахарозы отмечено увеличение уровня ИБР в ТК. У больных с МС на фоне ИБР наблюдается повышение резорбции глюкозы. Это новый, выявленный нами, научный факт, что увеличение всасывательной способности ТК при ИБР, по-видимому, является важным условием в возникновении эндотоксинемии. Любые качественные и количественные изменения кишечного микробиоценоза сопровождаются увеличением проницаемости кишечной стенки и повышением уровня эндотоксинемии в портальной системе. В этом случае главным антиэндотоксиновым барьером становится печень, естественно, при этом возникают эндотоксиновые эффекты на печень [14].

Усиленное размножение бактерий в ТК приводит к повышенной деконъюгации связанных ЖК и образованию токсических эндогенных солей, нарушающих резорбцию в стенке кишки [15]. Увеличение всасывания до 100 % ЖК в ТК приводит к снижению их синтеза из хо-

лестерина в печени, что в итоге способствует повышению содержания холестерина в крови. Это приводит к нарушению природного механизма холестерина гомеостаза с последующим формированием дислипидемии и развитию МС. Прогрессирование степени нарушений микробиоценоза кишечника сопровождается усугублением инсулинорезистентности, приводящим к развитию дислипидемии, ожирения и сахарного диабета второго типа [9].

Заключение

По данным ГХ–МС микробных маркеров крови, у больных с МС повышается пристеночный бактериальный рост в ТК за счет условно патогенной микробиоты (бактерий типа *Firmicutes*, грибов рода *Candida*, вирусов *Herpes simplex*). Пристеночный ИБР в ТК приводит к угнетению полостного и пристеночного переваривания углеводов. Повышение проницаемости кишечной стенки, установленное по показателям усиленного всасывания моносахаридов в постпрандиальном периоде и дефицита бутиратпродуцирующих бактерий, способствует развитию эндотоксинемии и усугублению дислипидемии. Результаты исследований позволяют утверждать, что взаимосвязанное нарушение гидролиза, резорбции и пристеночной экосистемы в тонкой кишке является важным звеном в сложном патогенетическом круге метаболического синдрома.

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования. Данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Список литературы

1. Вахрушев Я. М., Ляпина М. В., Лукашевич А. П., Михеева П. С. Роль синдрома избыточного бактериального роста в нарушении пищеварительной, всасывательной и двигательной функции тонкой кишки у больных метаболическим синдромом. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 11: 42–48.
2. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Gut microbiota and metabolic disorders: How prebiotic can work? // Br J Nutr. 2013; 109 (Suppl 2): 81–85. DOI: 10.1017/S0007114512004047.
3. Чернин В. В., Парфенов А. И., Бондаренко В. М. и др. Симбионтное пищеварение человека.

Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений. ООО «Издательство «Трида». 2013; 231 с.

4. Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. // ISME J. 2010; 4: 232–241. DOI: 10.1038/ismej.2009.112.
5. Вахрушев Я. М., Ляпина М. В. Энтеральная недостаточность и метаболический синдром: общие нейрогормональные механизмы, возможности их рациональной терапии. // Терапевтический архив. 2017; 10 (89): 95–101. DOI: 10.17116/terarkh2017891095–101.
6. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (клинические рекомендации). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2013 [Электронный ресурс]. URL: www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc (дата обращения 18.10.2019).
7. Полуэктова Е. А., Ляшенко О. С., Шифрин О. С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 2: 85–91.
8. Парфенов А. И. Энтерология: руководство для врачей. М.: – ООО «Медицинское информационное агентство». 2009; 863 с.
9. Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. // Endocrine Connections. 2016; 5 (1): 1–9. DOI: org/10.1530/ec-15-0094.
10. Wei P., Yang Y., Li T. et al. A engineered *Bifidobacterium longum* secreting a bioactive penetratin-Glu-cagon-like peptide 1 fusion protein enhances Glu-cagon-like peptide 1 absorption in the intestine. // J. Microbiol. Biotechnol. 2014; 24: 1–9.
11. Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. // Endocrine Connections. 2016; 5 (1): 1–9. DOI: org/10.1530/ec-15-0094.
12. Zeidel O., Lin H. C. Uninvited Guests: The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status. // Practical Gastroenterology. 2003; 4: 27–34.
13. Громова Л. В., Полозов А. С., Корнюшин О. В. и др. Степень повышения всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс при диабете типа 2 зависит от уровня гликемии. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 5 (28): 30.
14. Звенигородская Л. А. Атеросклероз и органы пищеварения. ИД «Медпрактика-М». 2011; 312 с.
15. Рыбалченко О. В., Орлова О. Г., Вишневецкая О. Н. и др. Электронно-микроскопическое исследование влияния липополисахаридов на взаимодействие пробиотических бактерий с клетками ворсинчатого эпителия тощей кишки крысы. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; 1: 103.
16. Rybalchenko O. V., Orlova O. G., Vishnevskaya O. N. et al. Electron-microscopic study of the effect of lipopolysaccharides on the interaction of probiotic bacteria with villous epithelium cells of rat jejunum. // Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2017; 1: 103.

Для цитирования: Ляпина М. В., Вахрушев Я. М. Современные возможности изучения роли пристеночной микробиоты тонкой кишки в развитии метаболического синдрома. Медицинский алфавит. 2020; (10): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-33-37>

For citation: Lyapina M. V., Vakhruшев Ya. M. Current opportunities for studying role of mucosal small intestine microbiota in development of metabolic syndrome. Medical alphabet. 2020; (10): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-33-37>



Д. Ю. Венидиктова



А. В. Борсуков

Немедикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени: оценка эффективности ультразвуковой стеатометрией

Д. Ю. Венидиктова, аспирант
А. В. Борсуков, д.м.н., проф., директор

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

Non-drug treatment of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of effectiveness with ultrasound steatometry

D. Yu. Venidiktova, A. V. Borsukov
Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Резюме

Цель. Оценка эффективности немедикаментозного лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с использованием метода количественной ультразвуковой стеатометрии. **Материалы и методы.** Были обследованы 118 пациентов в возрасте 18–75 лет, из них 52 (44%) мужчин и 66 (56%) женщин по единому диагностическому алгоритму из четырех этапов: анкетирование и сбор жалоб, оценка качества жизни, клинический осмотр, неинвазивная биоимпедансометрия с последующей оценкой индекса массы жира, ультразвуковое исследование печени в В-режиме, количественная ультразвуковая стеатометрия посредством оценки коэффициента затухания ультразвуковой волны. Пациентам назначена индивидуальная немедикаментозная терапия в виде индивидуальной программы лечебного питания и дозированных физических нагрузок. Динамическая оценка снижения доли жировой ткани и выраженности жировой инфильтрации печени проводилась в точках 6, 12, 18, 24 месяца. Биопсия печени с последующим гистологическим анализом по шкале SAF выполнена у 32 пациентов. **Результаты.** Для оценки эффективности немедикаментозного лечения у пациентов производилось наблюдение за тенденцией снижения долей содержания жира и выраженности жировой инфильтрации в печени. Все пациенты были разделены на две группы согласно уровню их комплаентности к назначенному лечению. Снижение доли жировой ткани у пациентов с высоким уровнем комплаентности – до 76,2%, у пациентов с низким уровнем комплаентности – до 89,1% от исходных значений. Снижение жировой инфильтрации печени у пациентов с высоким уровнем комплаентности – до 80,2%, у пациентов с низким уровнем комплаентности – до 92,1% от исходного. **Заключение.** Ультразвуковая стеатометрия – информативный метод для динамического мониторинга неалкогольной жировой болезни печени в рамках проведения немедикаментозной терапии. Корреляция данных количественной ультразвуковой диагностики стеатоза с биопсией на стадии S0 соответствует $r = 0,85$; на стадии S1 – $r = 0,72$, S2 – $r = 0,73$, на стадии S3 – $r = 0,84$, что свидетельствует о высокой информативности данного метода.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ультразвуковая стеатометрия.

Summary

Objective. Evaluation of the effectiveness of non-drug treatment in patients with non-alcoholic fatty liver disease using the method of quantitative ultrasound steatometry. **Material and methods.** We examined 118 patients aged 18–75 years, including 52 (44%) men and 66 (56%) women using a single diagnostic algorithm of four stages: questioning and collecting complaints, assessing the quality of life, clinical examination, non-invasive bioimpedansometry, followed by assessment of fat mass index, ultrasound examination of the liver in the B-mode, quantitative ultrasound steatometry by evaluating the attenuation coefficient of the ultrasonic wave. Individual non-drug therapy is prescribed to patients in the form of an individual program of therapeutic nutrition and physical activity. A dynamic assessment of the decrease in the proportion of adipose tissue and the severity of fatty liver infiltration was carried out at points of 6, 12, 18, 24 months. A liver biopsy followed by histological analysis on an SAF scale was performed in 32 patients. **Results.** To assess the effectiveness of non-drug treatment in patients, a tendency of reducing the proportion of fat content and the severity of fatty infiltration in the liver was observed. All patients were divided into two groups according to their level of compliance with the prescribed treatment. Decrease in the proportion of adipose tissue in patients with a high level of compliance – up to 76.2%, in patients with a low level of compliance – up to 89.1% of the initial values. Decrease in fatty liver infiltration in patients with a high level of compliance – up to 80.2%, in patients with a low level of compliance – up to 92.1% of the initial one. **Conclusion.** Ultrasound steatometry is an informative method for non-alcoholic fatty liver disease screening. The correlation of quantitative ultrasound diagnostics data for steatosis with a biopsy at stage S0 corresponds to $r = 0.85$; at stage S1 $r = 0.72$, at S2 $r = 0.73$, at stage S3 corresponds to $r = 0.84$, which indicates the high informativity of this method.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, ultrasound steatometry.

Введение

Ожирение в настоящее время представляет собой глобальную эпидемию, которой все чаще заболевают лица социально активной, трудоспособной возрастной группы (25–60 лет). Распространенность ожирения в разных странах составляет 23–50% [7, 2]. Значимость проблемы ожирения определяется угрозой инвалидизации пациентов молодого возраста и снижением

общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний. Одним из серьезных проявлений ожирения является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП): стеатоз и стеатогепатит с возможным развитием последующих изменений: фиброз, цирроз (в том числе его осложнения), гепатоцеллюлярная карцинома [1, 3]. Качество жизни

пациентов с избыточной массой тела снижается в зависимости от длительности и прогрессирования болезни, а также при наличии сопутствующих заболеваний и метаболических осложнений. Ввиду широкого спектра патологических изменений, связанных с наличием ожирения, имеется острая необходимость в поиске оптимального и наиболее эффективно-го диагностического комплекса для



Рисунок 1. Распределение пациентов по индексу массы жира по результатам проведения неинвазивной биоимпедансометрии.

оценки выраженности подкожного и висцерального жира, распределения жировой ткани, наличия, характера и степени выраженности жирового гепатоза, а также для оценки эффективности немедикаментозной терапии у данных пациентов.

Целью исследования является оценка эффективности немедикаментозного лечения у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с использованием метода количественной ультразвуковой стеатометрии.

Материалы и методы

В 2017–2019 годах на базе проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» СГМУ (г. Смоленск) были исследованы 118 пациентов многопрофильного стационара в возрасте 18–75 лет (средний возраст – $47,00 \pm 4,85$ года), из них 52 (44%) мужчины и 66 (56%) женщины.

Критерии включения: согласие на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; более 33 % жировой ткани у женщин и более 20 % – у мужчин, по данным неинвазивной биоимпедансометрии (нБИМ); отсутствие регулярного приема лекарственных препаратов; употребление алкоголя не более 30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин (менее 2 баллов по опроснику CAGE); наличие жировой инфильтрации паренхимы печени (менее 50 HU), по данным анализа мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости, выполненной в плановом

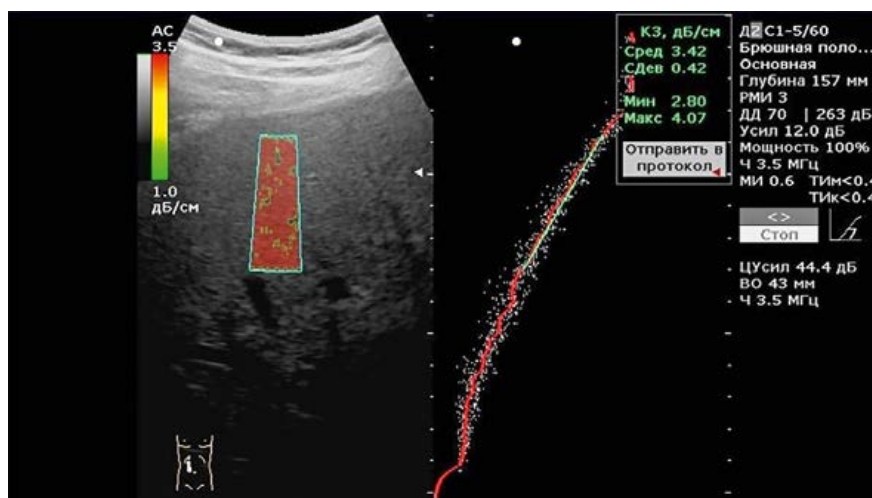


Рисунок 2. УЗ-метод количественного определения стеатоза печени путем определения коэффициента затухания УЗ-волны (дБ/см). Пациентка Н., 43 года, стеатоз печени S3 – коэффициент затухания равен $3,42 \pm 0,42$ дБ/см.

порядке по решению лечащего врача в рамках дополнительной диагностики основного заболевания.

Критерии не включения: отказ пациента от участия в исследовании; наличие жировой ткани менее 33 % жировой ткани у женщин и менее 20 % – у мужчин, по данным неинвазивной биоимпедансометрии; регулярный прием лекарств; употребление алкоголя выше установленной нормы (более 1 балла по опроснику CAGE) [9]; плотность паренхимы печени менее 50 HU, по данным МСКТ.

Все пациенты были исследованы по единому диагностическому алгоритму, который включал в себя четыре этапа.

1. Выявление жалоб, которые свидетельствуют о наличии заболевания печени, сопутствующей патологии

органов и систем органов, сахарного диабета первого и второго типа, отягощенного семейного анамнеза, о характере питания и употребления алкогольных напитков (с использованием скрининговой методики оценки хронической алкогольной интоксикации CAGE).

2. Клинический осмотр пациента с оценкой роста (см), веса (кг), индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), объема талии (см), объема бедер (см), вычисление их соотношения.
3. Неинвазивная биоимпедансометрия (Omron BF212 [HBF-212-EW, Китай]) с оценкой выраженности жирового сектора организма (%) и последующим определением индекса массы жира и распределением пациентов на группы с учетом их возраста (различные



Рисунок 3. Электронный дневник питания и физической активности FatSecret.

Таблица
Клинико-диагностическая характеристика выборки на момент набора пациентов в исследование

Параметр	Стеатоз выявлен (S1–S3)*		Стеатоз отсутствует (S0)*		Всего	
	Абсолютное число, n	Относительный процент	Абсолютное число, n	Относительный процент	Абсолютное число, n	Относительный процент
Пол						
Женщины	64	54,3	2	1,7	66	56
Мужчины	50	42,3	2	1,7	52	44
Доля жировой ткани в организме, по данным неинвазивной биоимпедансометрии, %						
Более 33% жировой ткани у женщин, Более 20% жировой ткани у мужчин	114	96,6	4	3,4	118	100
Жировая инфильтрация паренхимы печени, по данным УЗИ печени в В-режиме						
I степень	30	25,4	0	0	30	25,4
II степень	42	35,6	4	3,4	46	39,0
III степень	42	35,6	0	0	42	35,6

Примечание: * – по данным количественной ультразвуковой стеатометрии печени.

показатели индекса массы жира у пациентов в возрасте 18–37, 38–57, 58–75 лет): первая группа – избыточная масса жира (n = 58; 49,2%), вторая группа – ожирение первой степени (n = 31; 26,3%), третья группа – ожирение второй степени (n = 10; 8,5%), четвертая группа – ожирение третьей степени (n = 19; 16,0%) (рис. 1).

4. Ультразвуковое исследование печени (Hitachi Preirus, Япония) в В-режиме с оценкой размеров правой и левой долей печени (мм), эхогенности, звукопроводимости, визуализации крупных сосудов и желчных протоков с определением выраженности жировой инфильтрации печени [4]. Количественная ультразвуковая стеатометрия печени («БИОСС Ангиодин Соно-П/

Ультра», Россия) с визуальной и количественной оценками коэффициента затухания ультразвуковой волны (дБ/см) (рис. 2). [8].

Для определения выраженности стеатоза использовалась шкала (дБ/см), коррелирующая со степенью стеатоза, по данным биопсии печени: S0 – нет стеатоза (менее 2,19 дБ/см); S1 – минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом (2,2–2,29 дБ/см); S2 – умеренный стеатоз, менее 6–32% гепатоцитов со стеатозом (2,3–2,9 дБ/см); S3 – выраженный стеатоз, 33–100% гепатоцитов со стеатозом (более 2,9 дБ/см).

32 пациентам была выполнена биопсия печени с ультразвуковой навигацией с последующим анализом гистологического препарата по шкале

SAF с определением выраженности жировой инфильтрации, воспалительного процесса, фиброза [9].

После прохождения комплексного диагностического алгоритма при первом визите каждому пациенту индивидуально была подобрана немедикаментозная терапия (рациональное питание и физическая нагрузка, направленные на снижение массы тела) на основании индекса массы жира, наличия (отсутствия) метаболического синдрома, наличия (отсутствия) сопутствующих заболеваний [5, 10].

Индивидуальная суточная потребность килокалорий рассчитывалась вручную посредством умножения скорости основного обмена на коэффициент физической активности. Из индивидуальной суточной потребности килокалорий у каждого пациента вычиталось 500 ккал, в итоге было получено числовое значение суточной калорийности рациона пациента. Целевой показатель потери веса – 2–4 кг в месяц, 7–10% от общей массы тела в 12-месячный период (как предиктор значительного уменьшения стеатоза печени). Потребление жидкости – из расчета 30 мл на 1 кг веса. Также с пациентами были проведена мотивационная беседа с акцентированием необходимости рационального питания для предотвращения развития осложнений НАЖБП. При наличии у пациента сопутствующих заболеваний производилась индивидуальная коррекция питания совместно с лечащим врачом (диеты № 2, 4, 5, 10).

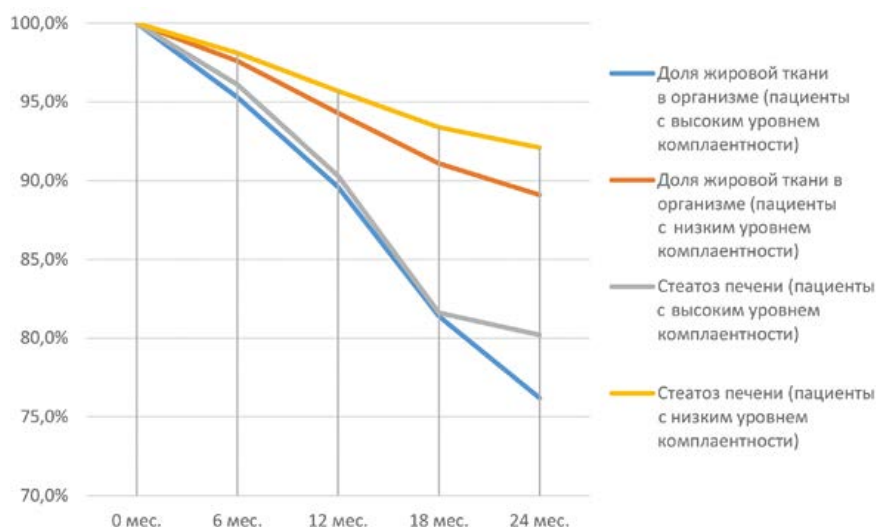


Рисунок 4. Тенденция снижения массы жира и изменения жировой инфильтрации в органе у пациентов исследуемой группы (n = 118) на протяжении 24 месяцев.

Физическая активность подбиралась для каждого пациента индивидуально с учетом его возраста, пола, роста, веса, процентного содержания жировой ткани в организме, сопутствующих заболеваний, субъективной готовности выполнять ту или иную физическую нагрузку и подразделялась на базовую и дополнительную.

Всем пациентам были объяснены особенности использования электронного дневника питания и физической активности FatSecret, с помощью которого производилось текущее динамическое наблюдение вне исследовательского центра с применением пошаговой коррекции терапии в случае необходимости (рис. 3).

Весь диагностический четырехэтапный алгоритм повторялся на каждом из пяти очных визитов пациентов (0, 6, 12, 18, 24 месяца).

В каждой возрастной и гендерной группе на каждом очном этапе была проведена оценка уровня комплаентности пациентов к соблюдению всех рекомендаций врача относительно немедикаментозной терапии.

При статистической обработке данных с определением корреляционной связи выдвигались следующие статистические гипотезы: H0 – при попарном сравнении информативность методов (количество пациентов, у которых были получены идентичные данные, идентичные гистологическому) одинаковая в одинаковые временные периоды; H1 – информативность методов значимо отличается. Результаты попарного сравнения информативности методов на разных этапах наблюдения за пациентом считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Прогресс снижения массы жира (согласно определенной доле жировой ткани в процентах, по данным неинвазивной биоимпедансометрии) и изменения жировой инфильтрации в органе (по данным количественной ультразвуковой стеатометрии) на протяжении 24 месяцев представлены на рис. 4.

Корреляция данных проведенной на этапе набора пациентов в исследование количественной ультразву-

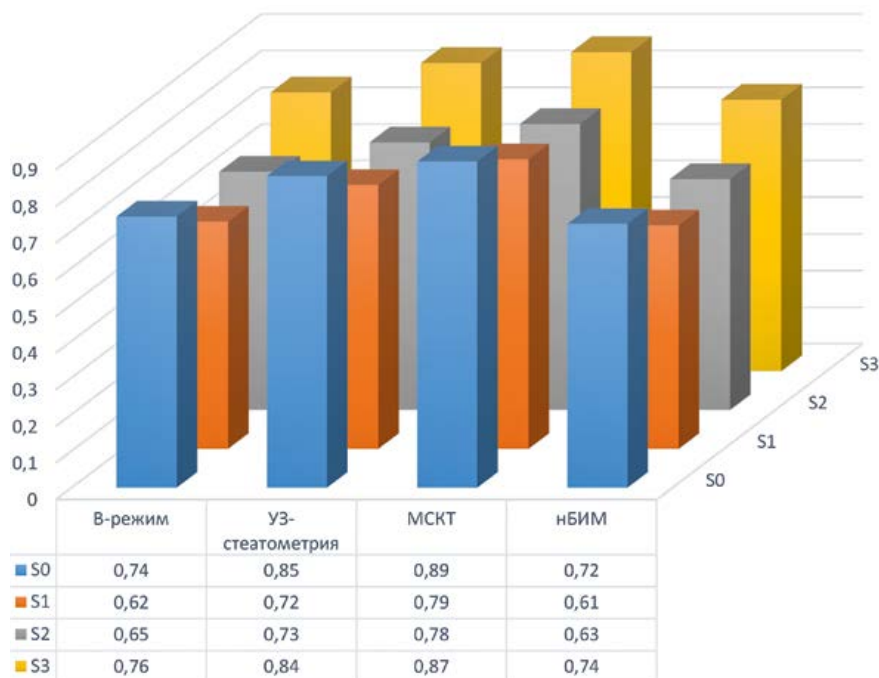


Рисунок 5. Корреляция результатов различных методов диагностики с гистологическим стадированием стеатоза печени у пациентов с НАЖБП на этапе набора в исследование.

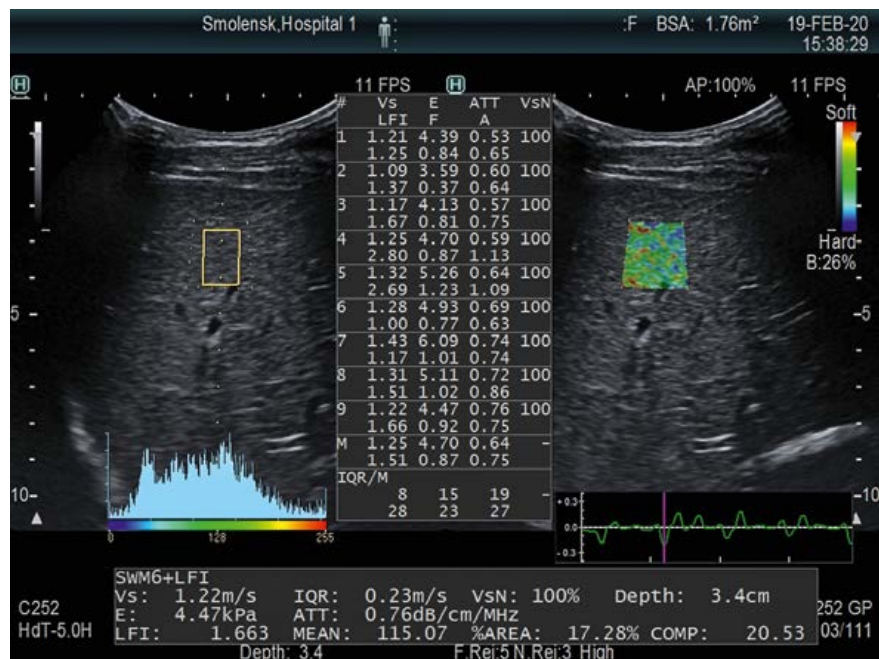


Рисунок 6. УЗ-метод количественного определения стеатоза печени путем определения коэффициента затухания УЗ-волны (дБ/см/МГц) в рамках комплексной технологии комбинированной эластографии. Пациентка В., 28 лет, стеатоз печени, S1–S2 – коэффициент затухания – 0,64 дБ/см/МГц, воспалительная активность A0 – индекс 0,75, фиброзные изменения F0 – индекс 0,87 (уровень достоверности полученных результатов с учетом рекомендуемой методики проведения исследования – 100%).

ковой диагностики стеатоза печени (до начала немедикаментозной терапии) с биопсией (рис. 5) на стадии S0 и S3 соответствует $r = 0,85$, $r = 0,84$, что свидетельствует о высокой информативности данного метода и возможности замены гистологического исследования у пациентов с избыточной массой жира на определение ко-

эффициента затухания ультразвуковой волны в тканях, в том числе в процессе динамического мониторинга.

В настоящее время внедряется ультразвуковой метод комбинированной эластографии (интеграция двух методов для неинвазивной оценки жесткости печени: технологии компрессионной эластографии, совмещенной

с эластометрией сдвиговой волны) с последующим определением индекса F (фиброза) и индекса A (степени воспаления). Одновременно данная методика позволяет провести количественную оценку жировой инфильтрации органа с определением показателя АТТ (индекса затухания) в дБ/см/МГц (рис. 6). Преимуществом метода является возможность оценить фиброз и стеатоз печени вне зависимости от наличия воспаления и холестаза [6].

С использованием данного комбинированного метода проведена неинвазивная оценка диффузных изменений печени у 49 пациентов исследуемой группы в рамках очных визитов в исследовательский центр. Данные по жировой инфильтрации органа сопоставимы с показателями, полученными у всех пациентов методом оценки коэффициента затухания ультразвуковой волны в тканях в 96 % случаев (n = 47).

Выводы

1. Использование комплексного ультразвукового диагностического алгоритма у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени позволяет оценивать выраженность стеатоза печени на этапах динамического мониторинга.
2. Количественная ультразвуковая стеатометрия – информативный метод оценки выраженности неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с избыточной массой тела до, после и во время немедикаментозного лечения.

Список литературы

3. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592–609.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice

Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

5. La Brecque, Douglas R, etc. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*: July 2014. – Volume 48. – Issue 6. – P. 467–473.
6. Schwenzer N.F., Springer F., Schraml C., Stefan N., Machann J., Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance // *J Hepatol* 2009; 51: 433–45.
7. Simona Leoni, Francesco Tovoli, Lucia Napoli, Ilaria Serio, Silvia Ferri, Luigi Bolondi. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 14; 24 (30): 3361–3373.
8. Yada N, Tamaki N, Koizumi Y, Hirooka M, Nakashima O, Hiasa Y, Izumi N, Kudo M.: Diagnosis of fibrosis and activity by a combined use of strain and shear wave imaging in patients with liver disease. *Digest Dis.* 2017; 35(6): 515–520. DOI: 10.1159/000480140.
9. Балуква Е. В., Барышников Н. В., Белоусова А. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // *Фарма-тека.* 2016; 2: 63–8.
10. Борсуков А. В., Венидиктова Д. Ю. Ультразвуковая диагностика стеатоза печени: разработка новой методики количественной оценки патологического процесса // *Медицинский алфавит.* 2017. 19. С. 47–51.
11. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Москва. МЕДпресс-информ. 2016. С. 155.
12. Кошурникова А. С., Лукина Е. В. Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения // *Лечащий врач.* 2017. № 10. С. 66.

Для цитирования: Венидиктова Д. Ю., Борсуков А. В. Немедикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени: оценка эффективности ультразвуковой стеатометрией. // *Медицинский алфавит.* 2020; (10): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-38-42>

For citation: Venidiktova D. Yu., Borsukov A. V. Non-drug treatment of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of effectiveness with ultrasound steatometry. *Medical alphabet.* 2020; (10): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-38-42>





**11 – 13
ноября
2020**

**(3532) 67-11-08
45-31-31**

ДКиС «Газовик»
Оренбург
ул. Чкалова, 1



V Специализированная выставка

Медицина

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ:

- ◆ Медицинская техника и оборудование
- ◆ Медицинские и оздоровительные центры
- ◆ Специализированная литература
- ◆ IT-технологии в области медицины
- ◆ Фарминдустрия
- ◆ Стоматология
- ◆ Охрана зрения и др.

000 «УралЭкспо»
uralexpo@yandex.ru, uralexpo.ru

12+
Реклама



Морфофункциональные изменения тонкой кишки при язвенной болезни

М. И. Литюшкина, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней
Л. С. Козлова, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Morphofunctional change small intestine in patients with ulcer disease

M. I. Lityushkina, L. S. Kozlova

Mordovian State University n.a. N.P. Ogaryov, Saransk, Russia

Резюме

Современное течение болезней органов пищеварения характеризуется многосистемностью патологии. Невозможно длительное существование изолированных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта: патология одних органов единой функциональной системы воздействует на развитие патологии других органов. Цель. Изучить особенности кишечного пищеварения у больных язвенной болезнью. Материал и методы. Проведено обследование 152 пациентов с язвенной болезнью, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ РМ «МРКБ» в 2011–2017 годах. Изучены основные показатели кишечного пищеварения по активности кишечных ферментов. Результаты. Симптомы нарушенных кишечных функций наблюдаются у 47% больных язвенной болезнью. В их развитии имеет значение нарушение мембранных гидролитических процессов, которые выражались в виде снижения ($p < 0,05$) активности основных кишечных ферментов мальтазы на 74%, аланинаминопептидазы – на 73%, щелочной фосфатазы – на 62%, глицил-L-лейциндипептидазы и белка – на 37% ($p < 0,01$). Выводы. При язвенной болезни нарушаются процессы мембранного кишечного пищеварения, что способствует развитию клинических симптомов нарушения основных функций тонкой кишки.

Ключевые слова: язвенная болезнь, кишечное пищеварение, тонкая кишка.

Summary

The current course of diseases of the digestive system is characterized by a multi-system pathology. The long-term existence of isolated diseases of the organs of the gastrointestinal tract is impossible: the pathology of some organs of a single functional system affects the development of the pathology of other organs. Purpose. To study the features of intestinal digestion in patients with peptic ulcer. Material and methods. 152 patients with peptic ulcer who were hospitalized in the gastroenterological department of Mordovian Republican Clinical Hospital were examined in 2011–2017. The main indicators of intestinal digestion by the activity of intestinal enzymes were studied. Results. Symptoms of impaired intestinal function are observed in 47% of patients with peptic ulcer disease. In their development, a violation of membrane hydrolytic processes, which were expressed as a decrease ($p < 0.05$) in the activity of the main intestinal enzymes of maltase in 74%, alanine aminopeptidase – 73%, alkaline phosphatase – 62%, glycyl-L-leucindipeptidase and protein – 37% ($p < 0.01$). Conclusions. With peptic ulcer, the processes of membrane intestinal digestion are disrupted, which contributes to the development of clinical symptoms of a violation of the basic functions of the small intestine.

Key words: peptic ulcer, intestinal digestion, small intestine.

Язвенная болезнь – это заболевание с рецидивирующим течением, сложным патогенезом, протекающим с вовлечением в патологический процесс других органов пищеварения. Патоморфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, снижение активности гидролитических и транспортных процессов, изменения гомеостазирования кишечной среды, моторно-эвакуаторные и дисбиотические расстройства обуславливают появление разнообразных метаболических и иммунологических нарушений, дезадаптационных сдвигов в регуляторных системах и снижают реактивность организма [1]. В этой связи при обследовании больных необходимо уделять внимание не только основному заболеванию, но и активно выявлять другие болезни; определять причинно-следственные связи между ними. Тем более что взаимное влияние основного и сопутствующих заболеваний изменяет существенно клиническую симптоматику всех имеющихся поражений.

Исследователи и клиницисты все чаще уделяют внимание изучению сочетанной патологии пищеварительных органов. В ряде исследований показано, что функциональное состояние тонкой кишки изменяется при различных патологических состояниях. Имеются работы, свидетельствующие о наличии структурно-функциональных изменений тонкой кишки у больных хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, холециститом, хроническим гепатитом и циррозом печени [2, 3]. Вовлечение в патологический процесс тонкой кишки способствует изменению клиники, течения и эффективности лечения основного заболевания.

Открытие А.М. Уголевым мембранного пищеварения способствовало появлению большого числа работ, посвященных его изучению в эксперименте и клинике. Было показано, что поражение тонкой кишки сопровождается множественными энзимными дефицитами. Однако механизмы развития патологии мембранного пищеварения

представляются до настоящего времени сложными даже в тех случаях, когда в конечном итоге нарушения сводятся к снижению активности определенного фермента, что связано с наличием полифункциональных гомеостатических механизмов [4]. К кишечным ферментам относятся аминопептидаза М, которую часто называют аланинаминопептидазой, дисахаридазы, щелочная фосфатаза, олиго- и дипептидазы, мальтаза, сахараза, α -амилаза и др. Щелочная фосфатаза осуществляет гидролиз однозамещенных фосфорных эфиров, ряда спиртов и фенолов, участвует в процессах де- и фосфорилирования, в обмене нуклеотидов, фосфорных соединений и имеет отношение к активному транспорту через клеточные мембраны слизистой оболочки тонкой кишки [5]. В настоящее время в литературе существует мнение о двойственном механизме гидролиза пептидов: в щеточной кайме и в цитозоле. Во фракции щеточной каймы локализованы 20–80% трипептидазной и вся тетра-,

пента- и гексапептидазная активность. Основным ферментом, участвующим в заключительных этапах гидролиза белков в зоне щеточной каймы, принято считать аланинаминопептидазу – интегральный фермент, реализующий мембранное пищеварение и отщепляющий нейтральные и основные аминокислоты у большой группы субстратов, обладающий высокой специфичностью. Глицил-L-лейциндипептидаза локализуется преимущественно в цитозоле энтероцита и расщепляет дипептидные мостики. Установлено, что дипептидазы выполняют пищеварительно-трофическую, пищеварительно-барьерную и каталитическую функции [6]. Кишечная мальтаза представлена макромолекулярным комплексом из пяти мальтаз, из которых две обладают сахаразной активностью. Считается, что мальтазная активность энтероцита тесно связана с транспортом глюкозы [7].

Кроме каталитической активности, кишечные мембраносвязанные ферменты обладают специфическими регуляторными свойствами. Благодаря аллостерическому регулированию при естественном полисубстратном питании устанавливается определенная координация между составом химуса, с одной стороны, временной и пространственной последовательностями гидролиза и всасывания нутриентов – с другой. Это предупреждает избыточное образование продуктов гидролиза на поверхности кишки, превышающее мощность транспортных систем. Клинические исследования свидетельствуют о том, что при патологии кишечника нарушения регуляторных свойств ферментов наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания и нарастают по мере его прогрессирования и развития осложнений [8, 9].

Цель исследования: изучить состояние мембранного этапа кишечного пищеварения у больных с язвенной болезнью по данным клинико-функционального исследования.

Материалы и методы исследований

С 2011 по 2017 год обследовано 152 больных язвенной болезнью в возрасте от 16 до 82 лет. Из них 119 мужчин и 33 женщины. Контрольную группу составили 20 здоровых людей в возрасте

от 18 до 39 лет, которые не предъявляли жалоб и по результатам последующего обследования у них не было выявлено патологии в исследуемых органах. Группу больных язвенной болезнью составили пациенты язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, проходившие стационарное и амбулаторное лечение ($n = 102$), а также больные после проведенного медикаментозного лечения в фазе клинико-эндоскопической ремиссии ($n = 50$). В данное исследование не включались лица, перенесшие в прошлом кишечные инфекции с признаками хронического энтерита.

При проведении общеклинического исследования, включающего тщательный опрос с выяснением жалоб, анамнеза заболевания и физикальные методы обследования, особое внимание уделялось выявлению клинических симптомов нарушенных кишечных функций. Из дополнительных методов, кроме обязательного лабораторного минимума, проводились эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, биохимические анализы крови (билирубин, АлАТ, АсАТ, белок и белковые фракции, холестерин, тимоловая проба, щелочная фосфатаза, амилаза крови, электролиты плазмы: K, Na, Ca), анализ кала на скрытую кровь, по показаниям – ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы, желчных путей, копрограмма, бактериологическое исследование кала.

Состояние кишечного пищеварения изучалось на основании определения активности мембраносвязанных ферментов: мальтазы, щелочной фосфатазы, аминопептидазы М и мембраноцитозольной глицил-L-лейциндипептидазы, а также содержания белка в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), полученной путем биопсии при проведении эндоскопического исследования. Исследование активности кишечных ферментов и содержания белка в СОТК было проведено в лаборатории физиологии питания Института физиологии РАН им. И. П. Павлова (г. Санкт-Петербург).

У 79 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки исследовались биоптаты слизистой оболочки начального отдела тощей кишки методом электронной и световой микроскопии.

Результаты и их обсуждение

Современные клинические проявления язвенной болезни нередко отличаются от традиционно описываемых в литературе, особенно это касается пациентов с длительным течением заболевания, наличием осложнений в анамнезе и сопутствующей патологии. У пациентов с язвенной болезнью типичная локализация боли наблюдалась в 31 % случаев. У остальных боли имели распространенный характер: в правом подреберье (12,7%); в эпигастрии и правом подреберье (14,3%); эпигастрии и левом подреберье (4,0%); эпигастрии и околопупочной области (10,4%); правом подреберье и околопупочной области (7,6%). Голодные боли зарегистрированы у 43 %, поздние – у 28 %, ночные – у 25 % больных. У 2 % пациентов отмечено безболевого течения заболевания. Признаки мальдигестии встречались у 41 % пациентов, мальабсорбции – у 43 %. Большая распространенность симптомов, которые не укладываются в рамки классической картины этого заболевания, представляется объяснимой исходя из результатов, полученных при исследовании мембранного этапа кишечного пищеварения. При сравнении с контрольной группой активность кишечных ферментов у больных язвенной болезнью была снижена: мальтазы – на 74 %, аланинаминопептидазы – на 73 %, щелочной фосфатазы – на 62 %, глицил-L-лейциндипептидазы и белка – на 37 % ($p < 0,01$).

Накопленный опыт в области функциональной морфологии желудка и двенадцатиперстной кишки при гастродуоденальных заболеваниях, фундаментальные исследования, посвященные проблеме адаптации и регенерации тканей, позволили прийти к выводу, что реализация патогенетических механизмов язвенной болезни и формирование ее вариантов детерминированы изменениями гастродуоденальной слизистой оболочки, как адаптационно-компенсаторного, так и патологического характера. Проведенный нами анализ морфологических данных показал, что между степенью изменений слизистой оболочки тонкой кишки и соматическим состоянием больных существует взаимосвязь. Объективными критериями, характеризующими функционально-морфологи-

ческое состояние эпителия слизистой оболочки, служили высота ворсинок, состояние энтероцитов и бокаловидных клеток. Гистологические исследования гастродуоденальной слизистой позволяют детализировать патологические структурные процессы в ней. Эти изменения и их качественное и количественное соотношение составляют патоморфологическую основу формирования разных вариантов течения дуоденальной язвы.

По данным электронно-микроскопического исследования, внутриклеточные изменения энтероцитов характеризовались разной степенью выраженности вакуолизации цитоплазмы, расширением цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулаума с частичной фрагментацией мембран, разрушением ядер, уплотнением матрикса митохондрий с редукцией крист и деструкцией всех органелл. В строении слизистой оболочки тонкой кишки наблюдалось увеличение содержания плазматических клеток и лимфоцитов.

Наряду с изменением в структуре всасывающего эпителия нередко, несмотря на очевидную тенденцию к атрофии ворсин, у многих больных наблюдали гиперплазию бокаловидных клеток. Ее частота возрастала по мере прогрессирования язвенной болезни, но все же редко наблюдалась у больных с перфоративными язвами. Нарушение функционального состояния тонкой кишки проявляется изменением процессов переваривания и всасывания основных пищевых веществ. Недостаточное содержание активности кишечных ферментов приводит к нарушению мембранного гидролиза пищевых веществ в тонкой кишке.

Заключение

У всех больных язвенной болезнью отмечались симптомы нарушенных кишечных функций, в основе возникновения которых существенная роль принадлежит нарушению мембранного кишечного пищеварения. Нарушение гидролитической функции тонкой

кишки в значительной степени является следствием поражений элементов щеточной каймы в виде уменьшения толщины и электронной плотности гликокаликса, фрагментации и укорочения микроворсинок, а также патологических изменений внутриклеточных структур энтероцитов.

Список литературы

1. Романцов М.Н. Морфологическая характеристика процессов репарации моделированных кровотокающих язв // Журнал анатомии и гистологии. – 2017. – Т. 6. – № 1. – С. 81–86.
2. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и возможности альтернативной медикаментозной терапии // Consilium Medicum (приложение). 2003. – № 1. – С. 7–10.
3. Глухов А.А. Новые технологии в лечении пациентов с гастродуоденальными кровотечениями // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018. – Т. 1. – № 1. – С. 53–55.
4. Дустов А., Вахобзода П., Шарипов В.Ш. Хронические нарушения дуоденальной проходимости при язвенной болезни. // РЖПЖ. № 5. – 2017. – С. 42.
5. Еремина Е.Ю. Язвенная болезнь. Саранск: Ковылк. тип., 2006. 106 с.
6. Крылов Н.Н. Мифы и реалии современного лечения язвенной болезни. // Вестник хирургической гастроэнтерологии 2010. – № 2. – С. 40–41.
7. Кодиров Ф.Д. Патологическое обоснование функциональной хирургии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2017. – № 3 (23). – С. 18–25.
8. Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни двенадцатиперстной кишки. М.: МЕДпресс – информ. 2007; 512 с.
9. Охлобыстин А.В. Фармакоэкономические аспекты лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Библиотека Русского медицинского журнала. 2001. – Том 3. – № 2. – С. 51–53.

Для цитирования: Литюшкина М.И., Козлова Л.С. Морфофункциональные изменения тонкой кишки при язвенной болезни. Медицинский алфавит. 2020; (10): 43–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-43-45>

For citation: Lityushkina M.I., Kozlova L.S. Morphofunctional change small intestine in patients with ulcer disease. Medical alphabet. 2020; (10): 43–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-43-45>





СОЮЗ “БЕЛГОРОДСКАЯ ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ПАЛАТА”

» БЕЛЭКСПОЦЕНТР

11 - 13 ноября 2020

XXIII межрегиональная
специализированная выставка

МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ

В РАМКАХ ВЫСТАВКИ: научно-практические конференции,
работа “Территории здоровья”, школы здоровья,
мастер-классы для детей и взрослых

ВКК “БЕЛЭКСПОЦЕНТР”, г. Белгород, ул. Победы, 147 А
Т./ф.: (4722) 58-29-65, 58-29-66, 58-29-41
E-mail: belexpo@mail.ru, www.belexpocentr.ru



Результаты протекторного действия антиоксидантов на печень при экспериментальном гипотиреозе

Л. Д. Эркенова, к.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии¹

Г. Д. Джикаев, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии¹

А. Б. Кубанова, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии¹

Э. Д. Байрамкулов, врач травматолого-ортопедического гнойного отделения № 2²

М. А. Коготыжева, аспирант кафедры патологической анатомии¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

²ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», г. Ставрополь

Results of protective action of antioxidants on liver in experimental hypothyroidism

L. D. Erkenova, G. D. Dzhikaev, A. B. Kubanova, E. D. Bayramkulov, M. A. Kogotyzheva

Stavropol State Medical University, Stavropol Regional Clinical Hospital; Stavropol, Russia

Резюме

Работа выполнена на экспериментальном материале. Получена модель гипотиреоза на 66 белых крысах – самцах линии «Вистар» путем операции тиреоидэктомии. Для эксперимента отбирали здоровых крыс в возрасте 8–9 месяцев и массой 250–300 г. Операцию проводили под общим обезболиванием. Удаляли обе доли щитовидной железы. Для гистологического исследования брали кусочки ткани железы из обеих долей. Кусочки фиксировали в 10%-ном растворе забуференного формалина в течение 10 дней, затем готовили гистопрепараты стандартным способом. При гистологическом исследовании выявили диффузный миксидематозный отек, выраженные сосудистые нарушения (полнокровие, стазы, диapedетические кровоизлияния), дистрофические и деструктивные изменения гепатоцитов, колликативный некроз, плазмоллиз, образование полостей, заполненных отеочной жидкостью, атрофия и истончение печеночных балок. При введении в послеоперационном периоде антиоксидантов α-токоферола и мексидола возникают стереотипные изменения – миксидематозный отек, сосудистые нарушения, дистрофические и деструктивные изменения, лимфоцитарные инфильтраты, однако эти изменения возникают значительно позже (на 28-е сутки), носят очаговый характер, интенсивность отека менее выражена, лимфоцитарных инфильтратов мало. При применении антиоксидантов наблюдается усиление репаративных процессов: размножение двуядерных гепатоцитов, пролиферация фибробластов с образованием очагов склероза.

Ключевые слова: гипотиреоз, печень, гепатоциты, миксидематозный отек, дистрофия, плазмоллиз.

Summary

The work was performed on experimental material. A model of hypothyroidism was obtained in 66 white rats, males of the Wistar strain, by thyroidectomy. Healthy rats aged 8–9 months weighing 250–300 g were selected for the experiment. The operation was performed under general anesthesia. Both thyroid lobes were removed. For histological examination, pieces of gland tissue were taken from both lobes. Pieces were fixed in a 10% buffered formalin solution for 10 days, then histopreparations were prepared in the standard way. Histological examination revealed diffuse myxedema edema, severe vascular disorders (plethora, stasis, diapedetic hemorrhage), degenerative and destructive changes in hepatocytes, collicative necrosis, plasmolysis, the formation of cavities filled with edematous fluid, atrophy and thinning of the liver beams. When antioxidants α-tocopherol and mexidol are introduced in the postoperative period, stereotypic changes occur: myxedema, vascular disorders, dystrophic and destructive changes, lymphocytic infiltrates, however, these changes occur much later (on the 28th day), are focal in nature, the intensity of edema less pronounced, few lymphocytic infiltrates. When using antioxidants, an increase in reparative processes is observed: the multiplication of binuclear hepatocytes, the proliferation of fibroblasts with the formation of foci of sclerosis.

Key words: hypothyroidism, liver, hepatocytes, myxedema edema, dystrophy, plasmolysis.

Актуальные темы

Заболевания щитовидной железы занимают второе место среди эндокринной патологии после сахарного диабета. Отмечается тенденция к дальнейшему учащению процесса, что обусловлено наличием йододефицита, ухудшением экологической обстановки, загрязнением окружающей среды радиоактивными отходами, воздействием стромогенных факторов, увеличением числа аутоиммунных заболеваний, улучшением диагностики [1, 2, 3].

Одним из частых нарушений эндокринной системы является гипотиреоз. Гипотиреоз – это клинический синдром, обусловленный стойким поражением уровня тиреоидных гормонов в крови. Распространенность гипотиреоза в популяции составляет 2 %. При ги-

потиреозе снижаются все виды обмена и поражаются все органы и системы: центральная нервная система, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочеполовая и др. [4, 5].

Нарушается функция печени, развивается застой желчи, уменьшается активность окислительных ферментов печени (цитрохромов). Дискинезия желчного пузыря и желчных протоков, наблюдается гепатомегалия [6, 7, 8].

Имеющиеся сведения о поражении печени при гипотиреозе – малочисленные, разрозненные, порой противоречивые. В доступной нам литературе мы не обнаружили описания патоморфологических изменений в печени при гипотиреозе, что явилось основанием для выполнения данной работы.

Цель исследования: изучить структурные изменения в печени при экспериментальном гипотиреозе и защитное действие антиоксидантов.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на экспериментальном материале. Получена экспериментальная модель гипотиреоза путем операции тиреоидэктомии. Тиреоидэктомия проведена на 66 крысах-самцах в возрасте 8–9 месяцев и массой тела 250–300 г. Для эксперимента отбирали здоровых крыс. Операция тиреоидэктомии проведена под общим обезболиванием с применением препарата зо-летил-100 в дозе 1,5 мг на 100 г массы тела крысы. В качестве миорелаксанта использовали кситазина гидрохлорид в дозе 3 мг на 1 кг массы тела. Прово-

Таблица 1
Распределение экспериментального материала по группам

Название группы	Количество крыс	Сроки эксперимента, день
Контрольная группа	22	7, 14, 21, 28, 35, 45
I экспериментальная группа лабораторных животных, которым проведена операция тиреоидэктомии	22	7, 14, 21, 28, 35, 45
II экспериментальная группа лабораторных животных, которым проведена операция тиреоидэктомии и в послеоперационном периоде вводили антиоксидант α -токоферол	22	7, 14, 21, 28, 35, 45
III экспериментальная группа лабораторных животных, которым проведена операция тиреоидэктомии и в послеоперационном периоде вводили антиоксидант мексидол	22	7, 14, 21, 28, 35, 45

Таблица 2
Параметры уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс при экспериментальном гипотиреозе

Название гормонов	Сроки исследования (в сутках)						
	Контроль	7-е	14-е	21-е	28-е	35-е	45-е
T4 (тироксин)	20,0 $\pm$ 0,02	19,2 $\pm$ 0,03	18,0 $\pm$ 0,04*	15,6 $\pm$ 0,03*	11,7 $\pm$ 0,02*	7,2 $\pm$ 0,03*	3,8 $\pm$ 0,03*
T3 (трийодтиронин)	10,2 $\pm$ 0,03	10,0 $\pm$ 0,04	9,5 $\pm$ 0,03*	8,7 $\pm$ 0,02*	5,0 $\pm$ 0,03*	3,2 $\pm$ 0,02*	2,5 $\pm$ 0,02*
ТТГ (тиреотропный гормон)	0,10 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,02	0,12 $\pm$ 0,03*	0,15 $\pm$ 0,02*	0,20 $\pm$ 0,03*	0,25 $\pm$ 0,03*	0,32 $\pm$ 0,02*

Примечание: статистическая значимость различий с контрольным материалом обозначена как $p < 0,05$.

дили предварительную премедикацию атропином, димедролом и проперидолом. Лабораторных животных фиксировали к операционному столу спинкой книзу. После удаления шерсти и обработки форисептом проводили разрез кожи по передней линии шеи длиной 2,5 см, раздвигали фасции и мышцы шеи, обнажали трахею. Удаляли обе доли щитовидной железы. Проводили гемостаз, мышцы укладывали на место, рану зашивали и обрабатывали слабым раствором метиленового синего. При проведении опытов соблюдали международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Лабораторных животных выводили из эксперимента через 7, 14, 21, 28, 35 и 45 суток.

Для гистологического исследования брали кусочки печени из обеих долек. Кусочки фиксировали в 10%-ном растворе забуференного формалина в течение 10 дней, затем проводили через спирты возрастающей крепости, заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, толуидиновым синим, по Малори в модификации Гейденгайна, проводили ШИК-реакцию для гистохимической идентификации углеводов.

В качестве контроля использовали 22 крысы, которым операция тиреоидэктомии не проводилась. Лабораторные животные опытной и контрольной группы содержались в одинаковых условиях. В послеоперационном периоде крысам вводили

антиоксиданты α -токоферол и мексидол. Экспериментальный материал распределен на три группы (табл. 1).

Для подтверждения первичного гипотиреоза определяли уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов: общий тироксин (oT4), общий трийодтиронин (oT3) и ТТГ-тиреотропный гормон.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Excel 2017 (Microsoft, США) и Statistica 6 (StatSoft, США). В зависимости от характера данных использовали ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

Результаты исследования

Анализ результатов иммуноферментного исследования уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови представлен в табл. 2.

По данным параметров в табл. 2, отмечается снижение уровня тирокина до $3,80 \pm 0,03$ ммоль/л по сравнению с контролем – $20,00 \pm 0,02$ ммоль/л, снижение уровня трийодтиронина до $2,50 \pm 0,02$ ммоль/л по сравнению с контролем – $10,20 \pm 0,03$ ммоль/л.

При гистологическом исследовании у крыс первой экспериментальной группы в первые 7 суток структурные изменения в печени не обнаружены. Отмечаются полнокровие сосудов, стазы, сладжирование эритроцитов и диapedезные кровоизлияния. Наблюдается отек вокруг центральной вены.

Начальные структурные изменения выявлены на 14-е сутки, обнаружены вакуоли в цитоплазме отдельных гепатоцитов, то есть развивается гидропическая дистрофия. В эти сроки усиливались сосудистые нарушения, отек распространяется на перисинусоидальные пространства, на портальные и перипортальные зоны.

На 21-е сутки отек распространился на все дольки печени, отечная жидкость накапливается в перисинусоидальных и перивенулярных пространствах. В печени нарастают сосудистые нарушения, усиливается застой крови.

В эти сроки в строме печени обнаружены очаговые лимфоцитарные инфильтраты. Гидропическая дистрофия встречается во всех отделах долек, она принимает диффузный характер.

На 28-е сутки сосудистые нарушения и отек усилились. В цитоплазме гепатоцитов выявлены признаки баллонной дистрофии, определяются очаги колликационного некроза и плазмолиза. Увеличилось количество лимфоцитарных инфильтратов. В эти сроки в строме печени выявлены признаки дезорганизации основного вещества соединительной ткани с накоплением гликозамингликанов.

К концу эксперимента на 35-е и 45-е сутки в ткани печени усиливаются отек, сосудистые нарушения и деструктивные изменения, появляются полости, заполненные отечной жидкостью. Печеночные балки истончены, отмечается атрофия гепатоцитов. В ткани печени обнаружены поля светлых гепатоцитов.

Таким образом, в первой экспериментальной группе крыс развиваются диффузный миксидематозный отек, выраженные сосудистые нарушения, дистрофические и деструктивные изменения, колликационный некроз, плазмолиз, отмечается образование полостей, заполненных отечной жидкостью, выявлены многочисленные очаговые лимфоцитарные инфильтраты, отмечается дезорганизация соединительной ткани с накоплением гликозаминогликанов. Первые структурные изменения обнаружены на 14-е сутки.

У крыс второй экспериментальной группы, которым в послеоперационном периоде вводили α -токоферол, на 7-е и 14-е сутки структурные изменения в печени не обнаружены.

Наблюдается умеренный перисинуоидальный и перивенулярный отек, умеренные сосудистые нарушения в виде полнокровия, стазов. Гистологическая структура печени не нарушена.

На 21-е сутки выявлены начальные структурные изменения в виде очаговой гидропической дистрофии. Гидропическая дистрофия наблюдается в гепатоцитах III зоны. Гепатоциты набухшие, цитоплазма их вакуолизирована. Гепатоциты I и II зоны не поражены. Сосудистые нарушения и отек усилились и распространены на всю дольку. При окрашивании толудиновым синим признаки дезорганизации не выявлены.

На 28-е сутки в печени обнаружены диффузный отек и распространенные сосудистые нарушения. В эти сроки впервые выявлены очаговые лимфоцитарные инфильтраты. Гидропическая дистрофия распространяется на все зоны дольки и принимает диффузный характер. Обнаружены единичные гепатоциты с признаками баллонной дистрофии. В эти сроки отмечается очаговая пролиферация фибробластов по периферии сосудов, что указывает на начало репаративных процессов.

На 35-е сутки в печени наблюдаются диффузные дистрофические изменения, отек и сосудистые нарушения. В паренхиме печени отмечаются диффузная гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов, а также очаги плазмолиза. В I зоне долек отмечается пролиферация гепатоцитов

и перемещение их во II зону. В строме печени обнаружены признаки дезорганизации соединительной ткани с накоплением гликозаминогликанов. ШИК-реакция положительная.

Через 45 суток отмечается дальнейшее распространение отека и сосудистых нарушений. Усиливается интенсивность отека. Отечная жидкость накапливается в перисинуоидальных пространствах, что вызывает атрофию печеночных балок. В ткани печени появляются очаги колликационного некроза с образованием полостей, заполненных слизеподобной отечной жидкостью. Наблюдается увеличение количества пролиферирующих гепатоцитов (крупных одноядерных и двуядерных).

Отмечается выраженная пролиферация фибробластов вокруг сосудов, усиливается фибриллогенез и образуются очаги фиброза преимущественно по ходу портальных трактов и в перипортальных зонах.

Таким образом, у крыс второй экспериментальной группы при ежедневном применении α -токоферола структурные изменения в гепатоцитах наступают позже, сосудистые нарушения и отек менее интенсивные. Развернутая картина патоморфологических изменений в печени развивается позже, чем в первой экспериментальной группе. При применении α -токоферола процессы репарации в паренхиме и строме печени начинаются раньше и проходят более интенсивно. Отсутствуют тяжелые деструктивные процессы.

У крыс третьей экспериментальной группы с применением мексидола в первые 20 суток структурные изменения не выявлены. Наблюдаются сосудистые изменения и отек, которые носят очаговый характер. Первые патоморфологические изменения обнаружены на 21-е сутки в виде очаговой гидропической дистрофии. Признаки дезорганизации соединительной ткани не выявлены.

На 28-е сутки отек усиливается и распространяется на все дольки. Сосудистые изменения становятся более интенсивными, наряду с гидропической дистрофией появляются признаки баллонной дистрофии. Отдельные гепатоциты подвергаются колликационному некрозу. Появляются полости,

заполненные муцинозной жидкостью. Однако размеры этих полостей меньше, чем в первой и второй экспериментальных группах. Репаративные процессы более выражены. Анализ результатов исследования показал, что при применении антиоксидантов структурные изменения в печени проявляются позже, деструктивные изменения менее выражены, отек и сосудистые нарушения умеренные. Репаративные процессы в паренхиме и строме печени проходят более интенсивнее.

Выводы

При тиреоидэктомии у лабораторных животных развивается первичный послеоперационный гипотиреоз. Уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс уменьшается и составляет: T4 – $3,80 \pm 0,03$ ммоль/л (в контроле – $20,00 \pm 6,02$ ммоль/л), T3 – $2,50 \pm 0,02$ ммоль/л (в контроле – $10,20 \pm 0,03$ ммоль/л).

При гистологическом исследовании в печени развиваются: диффузный миксидематозный отек; сосудистые нарушения; дистрофические и деструктивные изменения; колликационный некроз гепатоцитов; плазмолиз, образование полостей, заполненных отечной жидкостью; лимфоцитарные инфильтраты в строме; атрофия и истончение печеночных балок.

При применении антиоксидантов отек и сосудистые изменения умеренные, структурные изменения возникают позже, деструктивные изменения не выявлены, лимфоцитарная инфильтрация менее выражена, усиливаются репаративные процессы в паренхиме и строме печени.

Список литературы

1. Абросимов А. Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / А. Ю. Абросимов, И. А. Казанцева, Е. Ф. Лушников. – Москва: СИМК, 2012. – 192 с.
2. Вербовой А. Гипотиреоз: клиническая картина и лечение / А. Вербовой // Врач. – 2015. – № 10. – С. 21–24.
3. Литвицкий П. Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций щитовидной и паращитовидной желез / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 1. – С. 61–75.
4. Маянская Н. Н. Особенности течения воспалительного процесса у крыс с экспериментальным гипо- и гипертиреозом / Н. Н. Маянская, С. С. Рымарь, С. Д. Маянская // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 726–730.
5. Опыт применения мексидола в комплексном лечении больных с полинейропатиями при первичном гипотиреозе / Е. Б. Кузнецова, И. И. Шоломов, С. В. Герасимов, Е. А. Салина // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2014. – № 4. – С. 97–99.

Для цитирования: Эркенова Л. Д., Джикаев Г. Д., Кубанова А. Б., Байрамкулов Э. Д., Коготышева М. А. Результаты протекторного действия антиоксидантов на печень при экспериментальном гипотиреозе. Медицинский алфавит. 2020; (10): 46–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-46-48>

For citation: Erkenova L. D., Dzhikeyev G. D., Kubanova A. B., Bayramkulov E. D., Kogotyzheva M. A. Results of protective action of antioxidants on liver in experimental hypothyroidism. Medical alphabet. 2020; (10): 46–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-46-48>



Уровень аммиака капиллярной крови у больных воспалительными заболеваниями кишечника с неалкогольной жировой болезнью печени

М. Ф. Осипенко, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней
Я. А. Краснер, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней
И. Д. Бородин, ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней
В. Д. Холин, студент лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Ammonia level of capillary blood in patients with inflammatory bowel diseases and nonalcoholic fatty liver disease

M. F. Osipenko, Ya. A. Krasner, I. D. Borodin, V. D. Kholin
 Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

В статье продемонстрированы результаты исследования уровня аммиака капиллярной крови у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Отмечается тенденция к повышению уровня аммиака капиллярной крови у больных ВЗК при наличии НАЖБП, особенно при вовлечении в патологический процесс тонкой кишки.

Ключевые слова: аммиак, кишечник, неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника.

Summary

The article demonstrates results of research of ammonia level in capillary blood in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) depending on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) presence. There is a trend in elevation of ammonia level in capillary blood in patients with IBD and NAFLD, especially if small intestine is affected.

Key words: ammonia, intestine, nonalcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel diseases.

Вступление

В настоящее время активно изучаются ассоциации заболеваний кишечника и печени. Было продемонстрировано значение оси «кишечник – печень» как в патогенезе неалкогольной, так и алкогольной жировой болезни печени [1]. В качестве основных механизмов реализации взаимодействия печени и кишечника рассматриваются повышенная кишечная проницаемость и изменения количественного и качественного состава кишечной микробиоты. Предполагается, что эти отклонения приводят к транслокации микробов и продуктов их жизнедеятельности из просвета кишки, в том числе липополисахаридов и бактериальных нуклеиновых кислот, в систему воротной вены и дальнейшему захвату клетками Купфера и звездчатыми клетками печени [2, 3, 4].

Одним из продуктов жизнедеятельности кишечной микробиоты является аммиак. Продукция аммиака микробиотой кишечника традиционно рассматривается как ключевой фактор развития печеночной энцефалопатии. Однако остается неясной роль аммиака в формировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Существуют исследования,

демонстрирующие способность аммиака активировать звездчатые клетки печени, что, в свою очередь, может приводить к прогрессированию патологии печени и в том числе НАЖБП [5, 6].

Различные варианты воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) сопровождаются повышенной кишечной проницаемостью и соответственно могут приводить к повышенному поступлению аммиака в систему воротной вены, поэтому закономерен интерес в попытке оценить ассоциацию уровня аммиака сыворотки крови с НАЖБП [7, 8, 9]. В целом ряде исследований продемонстрированы ассоциации между НАЖБП и ВЗК, однако остается неизвестным, играет ли какую-либо роль аммиак в развитии НАЖБП у больных ВЗК [10, 11].

Цель исследования: оценка уровня аммиака капиллярной крови у больных ВЗК в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза.

Материалы и методы

По дизайну исследование являлось одномоментным поперечным. В исследование были включены 31 боль-

ной ВЗК в возрасте от 19 до 54 лет, проходившие стационарное лечение по поводу основного заболевания в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 12» (г. Новосибирск). Диагноз болезни Крона и язвенного колита устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона и язвенного колита 2017 года [12, 13].

Стеатоз печени устанавливался на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации при наличии таких диагностических критериев, как диффузное повышение эхогенности паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и (или) подчеркнутость сосудистого рисунка, более высокая эхогенность печени в сравнении с корковым веществом почек. Диагноз НАЖБП устанавливался при

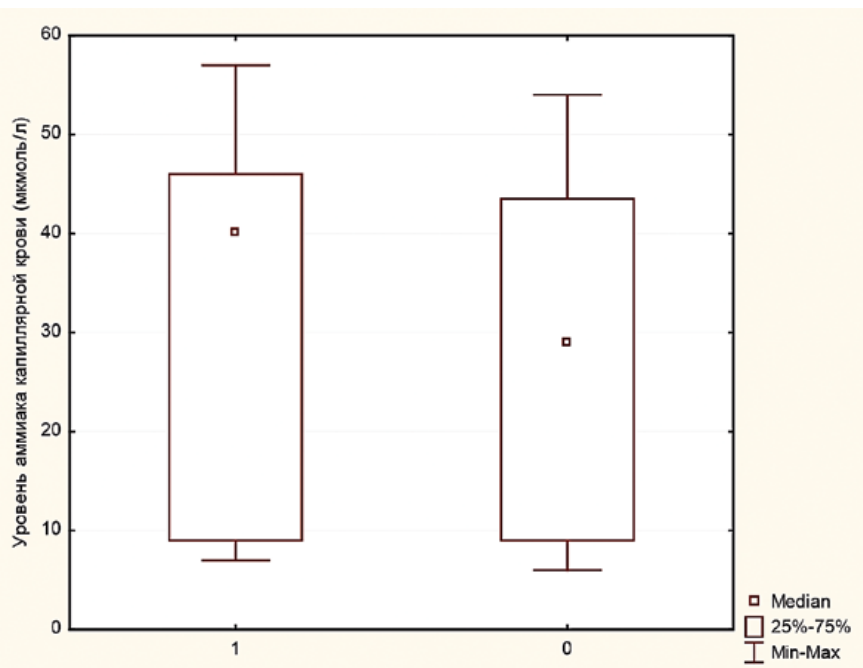


Рисунок. Уровень аммиака капиллярной крови у больных ВЗК с НАЖБП (1) и без НАЖБП (0).

наличии признаков стеатоза, по данным УЗИ, и исключении злоупотребления алкоголем, аутоиммунного гепатита, вирусного гепатита, нарушений обмена меди. У всех больных НАЖБП определялись значения неинвазивных индексов фиброза печени [14].

У всех больных определялся уровень аммиака капиллярной крови при помощи полуавтоматического анализатора Pocket Chem BA (Arkray, Япония), работающего по методу одноволновой фотометрии (635 нм). Использовался набор реагентов Ammonia Test Kit II с капиллярными трубками для забора крови. Забор капиллярной крови производился утром натощак, после чего капля капиллярной крови (20 мкл) наносилась на тест-полоску. По истечении 180 с с тест-полоски удалялся слой (прокладка). После этого тест-полоска устанавливалась в лоток для фотометрии. Результат исследования появлялся на экране анализатора и фиксировался в первичной документации.

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи пакета программ Statistica 12.0. Для сравнения количественных показателей в разных группах больных использовался критерий Манна-Уитни (сравнивались медианы показателей). Для оценки взаимосвязи двух количественных показателей применялся корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и их обсуждение

В исследование были включены 31 больной, из них 14 (45 %) с ЯК, 17 (55 %) – с БК; мужчин – 15 (48,3 %), женщин – 16 (51,7 %). Средний возраст пациентов составлял $37,20 \pm 13,52$ года. Медиана длительности основного заболевания составляла 5,4 [1,3–6,7] года. Среди включенных в исследование больных НАЖБП была выявлена у 15 (48,3 %) человек. Ни у одного из больных не было выявлено признаков выраженного фиброза печени по результатам подсчета неинвазивных индексов фиброза APRI и fib4, фиброэластометрии.

Ни у одного больного не было зафиксировано превышения верхней границы референсных значений уровня аммиака капиллярной крови (60 мкмоль/л). Статистически значимых различий в уровне аммиака капиллярной крови между пациентами с ЯК и БК выявлено не было (медиана уровня аммиака крови равна 33,5 [9–50] против 33,0 [9–42] мкмоль/л соответственно; $p = 0,75$). В группе больных ВЗК и НАЖБП отмечалась тенденция к более высокому уровню аммиака капиллярной крови по сравнению с больными без НАЖБП, однако данные различия не были статистически значимыми (медиана уровня аммиака крови равна 40 [9–46] против 30,2 [9,0–43,5]

мкмоль/л; $p = 0,71$). У больных ВЗК и НАЖБП также отмечалась тенденция к повышению уровня аммиака капиллярной крови при повышении значения индексов fib4 и APRI, однако корреляция не была статистически значимой ($r = 0,13$; $p = 0,56$). Уровень аммиака капиллярной крови у больных БК с поражением тонкой кишки был выше по сравнению с больными без поражения тонкой кишки, однако эти различия не были статистически значимыми (медиана уровня аммиака крови равна 36 [8–45] против 21,5 [9–36] мкмоль/л; $p = 0,73$).

Данные результаты не позволяют убедительно утверждать, что уровень аммиака ассоциирован с наличием НАЖБП у больных ВЗК. В то же время в исследуемой группе больных не было ни одного пациента с выраженным фиброзом печени, в то время как предыдущие исследования показывают именно профибротический эффект аммиака, реализуемый через звездчатые клетки печени [15].

В частности, в работе F. de Chiara и соавт. на животных продемонстрированы способность аммиака активировать экспрессию профибротических генов и, напротив, антифибротический эффект орнитина фенилацетата, способствующего снижению уровня аммиака [16]. Также следует учитывать, что уровень аммиака капиллярной крови может быть ниже уровня аммиака в крови воротной вены, поскольку в норме аммиак, поступающий из кишечника, метаболизируется печенью [17].

Поэтому гипераммониемия, являемая стандартными методами, может быть зарегистрирована лишь при развитии печеночной недостаточности, которая не наблюдалась ни у одного из больных. С этой точки зрения, для фундаментального понимания патогенеза НАЖБП большой интерес представляют методы определения уровня аммиака непосредственно в ткани печени. Такой метод, в частности, был продемонстрирован V. Gutiérrez de Juan и соавт. [18]. Также весьма перспективными выглядят исследования уровня аммиака у пациентов с НАЖБП и выраженным фиброзом печени, а также длительные проспективные исследования, в ходе которых отслеживался бы риск раз-

вития фиброза печени у больных НАЖБП в зависимости от исходного уровня аммиака.

Заключение

Таким образом, при язвенном колите и болезни Крона при наличии НАЖБП значения аммиака капиллярной крови не выходили за границы предлагаемых нормативных значений. Однако отмечается тенденция к повышению уровня аммиака капиллярной крови у больных ВЗК при наличии НАЖБП, особенно при вовлечении в патологический процесс тонкой кишки, и корреляция между уровнем аммиака капиллярной крови и значениями неинвазивных индексов фиброза fib4 и APRI. Полученные данные, выполненные на небольшой выборке, требуют увеличения числа наблюдаемых больных и включения пациентов с большей тяжестью фиброза печени для формирования окончательных выводов.

Список литературы

1. Tripathi A., Debelius J., Brenner D. A. et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome // *Nature Reviews of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 15, N7. – P. 397–411.
2. Uesugi T., Froh M., Arteel G. E. et al. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 101–108.
3. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. // *The Journal of Physiology*. – 2012. – Vol. 590. – P. 447–458.
4. Konturek P. C., Harsch I. A., Konturek K. et al. Gut–Liver Axis: How Do Gut Bacteria Influence the Liver? // *Medical Sciences (Basel)*. – 2018. – Vol. 6, N3. – P. 79.
5. Habtensio N., Davies F., Andreola K. et al. Early increase in ammonia is a feature of non-alcoholic fatty liver disease and the ammonia lowering drug, ornithine phenylacetate (OCR-002) prevents progression of fibrosis in a rodent model. // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 66, N1. – P. S170.
6. Shen T. C., Albenberg L., Bittlinger K. Engineering the gut microbiota to treat hyperammonemia. // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Vol. 125, N7. – P. 2841–2850.
7. Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, N6. – P. 1877–1887.
8. Wigg A. J., Roberts-Thomson I. C., Dymock R. B. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gut*. – 2001. – Vol. 48, N2. – P. 206–211.
9. Michielan A., D'Incà R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut // *Mediators of Inflammation*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–10.
10. Bargiggia S., Maconi G., Elli M. et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones

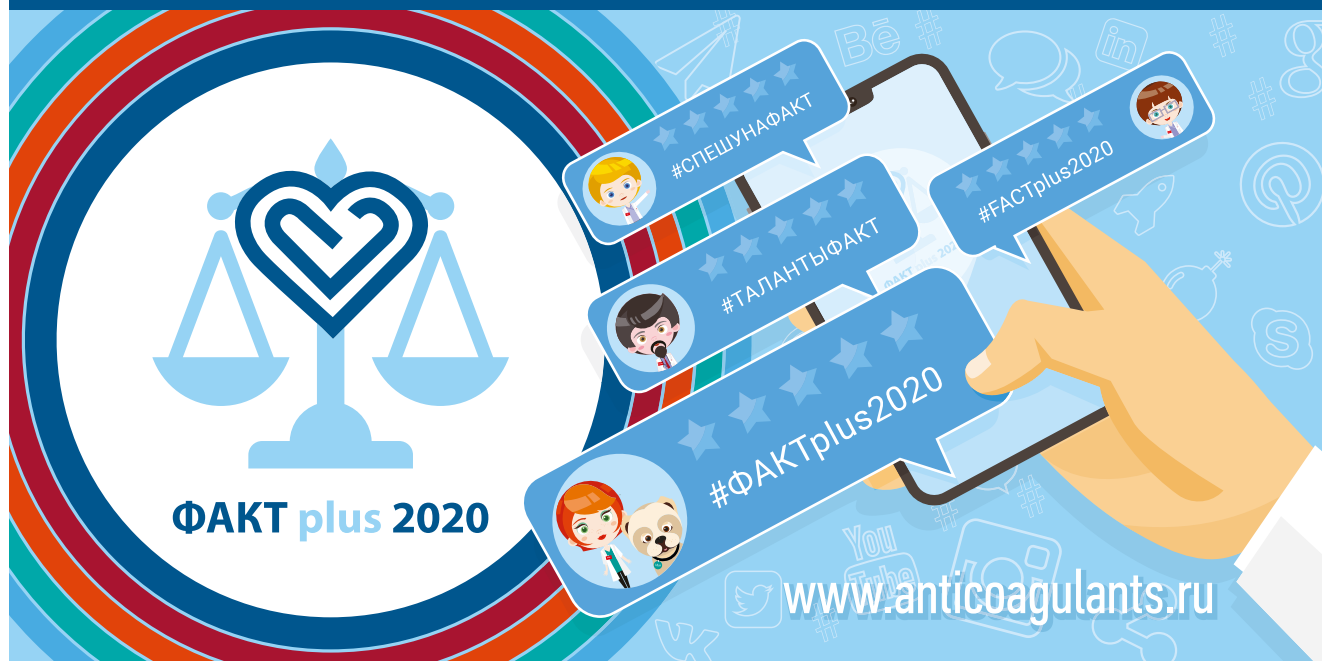
- in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 36, N5. – P. 417–420.
11. Saroli Palumbo C., Restellini S., Chao C. Y. et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study Using Transient Elastography // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2018. – Vol. 0. – P. 1–10.
 12. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В.Т. Ивашкин [и др.] // *Колопроктология*. – 2017. – № 2. – С. 7–29.
 13. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология*. – 2017. – № 1. – С. 6–30.
 14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Гепатология*. – 2016. – № 2. – С. 24–42.
 15. Jalan R., de Chiara F., Balasubramanian V., et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64, N4. – P. 823–833.
 16. De Chiara F., Thomsen K. L., Habtesion A. et al. Ammonia Scavenging Prevents Progression of Fibrosis in Experimental Nonalcoholic Fatty Liver Disease. // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 71, N3. – P. 874–892.
 17. Бугеров А. О. Аммиак как нейро- и гепатотоксин: клинические аспекты. // *Медицинский совет*. – 2015. – № 13, С. 80–84.
 18. Gutiérrez-de-Juan V., López de Dávalillo S., Fernández-Ramos D. et al. A morphological method for ammonia detection in liver. // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N3, published online e0173914.

Для цитирования: Осипенко М.Ф., Краснер Я.А., Бородин И.Д., Холин В.Д. Уровень аммиака капиллярной крови у больных воспалительными заболеваниями кишечника с неалкогольной жировой болезнью печени. Медицинский алфавит. 2020; (10): 49–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-49-51>

For citation: Osipenko M.F., Krasner Ya. A., Borodin I.D., Kholin V.D. Ammonia level of capillary blood in patients with inflammatory bowel diseases and nonalcoholic fatty liver disease. Medical alphabet. 2020; (10): 49–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-49-51>

5 ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ + АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТPLUS2020)

29–31 октября 2020 года, Москва



Первичный синдром Шегрена в практике врача-гастроэнтеролога: сложные вопросы диагностики и лечения (клиническое наблюдение)

А. Г. Кононова, к.м.н., доцент¹

С. В. Колбасников, д.м.н., проф¹

С. Н. Бельдиев, к.м.н., доцент¹

Н. О. Белова, к.м.н., доцент¹

О. В. Жирнова, гл. внештатный ревматолог Минздрава Тверской области²

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

²ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», г. Тверь

Primary Sjogren's syndrome in practice of gastroenterologist: difficult issues of diagnosis and treatment (clinical observation)

A. G. Kononova, S. V. Kolbasnikov, S. N. Bel'diev, N. O. Belova, O. V. Zhirnova

Tver State Medical University, Regional Clinic Hospital; Tver, Russia

Резюме

Синдром Шегрена – системное заболевание соединительной ткани, отличающееся выраженным клиническим полиморфизмом, которое может встретиться в амбулаторной практике врачей различных специальностей. В статье на примере клинического наблюдения обсуждаются проблемы резистентного течения гастроэзофагельной рефлюксной болезни, развившейся на фоне первичного синдрома Шегрена. Подчеркивается роль углубленного обследования пациента для правильной установки клинического диагноза и привлечения команды специалистов для достижения ремиссии синдрома Шегрена.

Ключевые слова: синдром Шегрена, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический сиаденит, синдром Ширмера.

Summary

Sjogren's syndrome is a systemic connective tissue disease characterized by pronounced clinical polymorphism, which can be encountered in outpatient practice by doctors of various specialties. The article discusses the problems of the resistant course of gastroesophageal reflux disease, which developed against the background of the primary Sjogren syndrome, on the example of clinical observation. The role of in-depth examination of the patient for the correct clinical diagnosis and the involvement of a team of specialists to achieve remission of Sjogren's syndrome is emphasized.

Key words: Sjogren syndrome, gastroesophageal reflux disease, chronic sialadenitis, Schirmer syndrome.

Синдром Шегрена (СШ) – системное заболевание, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаденита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией [1–3]. СШ привлекает внимание сложностью патогенеза, недостаточной эффективностью применяемого лечения, возможностью трансформации в лимфопролиферативное заболевание, риск которого в 5–44 раза выше, чем в популяции [4, 5]. Пик заболеваемости приходится на 35–50 лет, женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин [1, 2].

Этиопатогенетические причины СШ продолжают обсуждаться. Возможны аутоиммунные механиз-

мы, генетическая предрасположенность [2, 7]. Пусковым триггером может стать бактериальная или вирусная инвазия [1, 2]. Помимо этого, СШ имеет доказанную патогенетическую связь с психическими расстройствами, во многом обусловленную влиянием стрессовых факторов. Так, началу СШ, при сравнении с другими ревматическими заболеваниями, часто предшествуют различные стрессовые события [2].

Различают первичный и вторичный СШ, развивающийся у 5–25 % больных с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще – ревматоидным артритом [8–10], при аутоиммунных поражениях печени (хронический аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит), хроническом панкреатите [11–13]. Кроме того, СШ может быть про-

явлением паранеоплазии при злокачественных опухолях различной локализации [14, 15].

Слюнные железы поражаются у всех больных по типу рецидивирующего паренхиматозного сиаденита, реже субмаксиллита в сочетании с сиалодохитом, или наблюдается постепенное увеличение околоушных и (или) поднижнечелюстных слюнных желез [2, 16]. Основными проявлениями поражений слизистой оболочки полости рта являются хейлит, рецидивирующий афтозный грибковый стоматит, сухой субатрофический или атрофический ринофаринголарингит [16, 17]. У пациентов часто наблюдаются трещины в углах рта, сухой кашель [18], изжога, пробуждения ночью из-за необходимости пить воду, охриплость голоса. Отмечается высокая частота кариеса

Таблица
Классификационные критерии первичного СШ (ACR/EULAR (2016))

Критерий	Количество баллов
Очаги воспаления с лимфоцитарной инфильтрацией в губной слюнной железе и количество очагов $\geq 1/4$ мм ² – оценка согласно Daniels и соавт.	1
Наличие антител анти-SSA/Ro	1
Степень окрашивания конъюнктив и роговицы методом Whitche и соавт. ≥ 5 или методом Van Bijsterveld ≥ 4 в ≥ 1 глазу	1
Тест Ширмера ≤ 5 мм через 5 мин. в ≥ 1 глазу	1
Нестимулированная секреция слюны, оцениваемая методом Nuvazesh и Kumar $\leq 0,1$ мл/мин.	1
Исключающие критерии: предшествующее облучение головы и шеи; активная инфекция HCV (подтвержденная с помощью полимеразно-цепной реакции); СПИД; саркоидоз; амилоидоз; реакция трансплантата против хозяина; системное заболевание, ассоциированное с IgG4	
Интерпретация: сумма ≥ 4 баллов указывает на диагноз первичного СШ	
Чувствительность критериев – 96%, специфичность – 95%	

и заболеваний пародонта, изменения вкуса, затруднение ношения зубных протезов,

Для СШ характерны различной степени тяжести сухой конъюнктивит и (или), дистрофия эпителия, конъюнктивы и роговицы, нитчатый кератит, ксероз роговицы [1, 2]. Клиническими признаками ксерофтальмии являются слипание век после пробуждения, гиперчувствительность к яркому свету, что осложняет чтение или просмотр телевизора.

К экстрагангулярным симптомам относят зуд кожи (до 55 %), субфебрильную температуру тела, увеличение лимфатических узлов (20%) [1, 2]. Артралгии наблюдаются у 70 % больных. У трети встречается рецидивирующий неэрозивный артрит, преимущественно мелких суставов кистей [19]. Поражения кожи могут быть в виде шелушения, покраснения вокруг глаз, геморрагических пятен, кольцевидной эритемы, в 20–40 % случаев развивается синдром Рейно [2]. Проявлением лимфоцитарного васкулита служит гипергаммаглобулинемическая пурпура, являющаяся клиническим признаком лимфоцитарного васкулита.

Ревматоидный (РФ) и антинуклеарный фактор (АНФ) определяются у 95–100 % больных СШ [1, 9]. Высокие цифры РФ характерны для больных, имеющих криоглобулинемический васкулит и морфологические признаки формирования MALT-ткани в слюнных, слезных железах и легких. Антитела к Ro/SS-A и La/SS-B к ядерным антигенам при ис-

пользовании иммуноферментного метода выявляются у 85–100 % больных. Одновременное обнаружение Ro- и La-антител наиболее специфично для СШ, но наблюдается у 40–50 % больных, в остальных случаях обнаруживаются только Ro- и крайне редко только La-антитела. Ro-антитела часто выявляются у больных с различными вариантами сочетания СШ и другой аутоиммунной патологии, что затрудняет дифференциальную диагностику и требует дополнительных методов исследования.

Диагноз БШ устанавливается на основании жалоб, анамнестических данных, клинико-лабораторного и инструментального обследования пациента, при исключении других заболеваний. В среднем на постановку диагноза СШ требуется около 3 лет.

Для выявления ксерофтальмии используется тест Ширмера [2, 20], при котором на нижнее веко помещается прокрашенная полоска промокающей бумаги, по уровню увлажнения которой судят о степени нарушения слезоотделения. В норме длина увлажненной бумаги через 5 минут составляет более 5 мм. Используют также методы Whitche, Van Bijsterveld [2, 20]. Уровень выработки слюны измеряют путем ее сбора за пятиминутный тест (плевателный тест) Nuvazesh et Kumar [21]. Ультразвуковая диагностика и МРТ-томография слюнных желез позволяют оценить структуру околоушных и подчелюстных слюнных желез, лимфатических узлов, выявить кисты в железах [22], гистологическое исследование био-

птаты слюнных желез – визуализировать наличие воспалительных лимфоцитарных инфильтратов (метод Damelsa) [23].

Критерии классификации: ACR/EULAR (2016) [24] можно применить, если больной даст положительный ответ на один и более из нижеприведенных вопросов.

1. Отмечалась ли ежедневная сухость глаз в течение более 3 месяцев?
2. Имелись ли повторяющиеся ощущения песка в глазах или жжения под веками?
3. Использовались ли искусственные слезы чаще, чем три раза в сутки?
4. Отмечалась ли сухость во рту ежедневно и в течение более 3 месяцев?
5. Часто ли пациент запивает сухую пищу, чтобы легче ее проглотить?

Клиническое наблюдение

Больная П., 1966 года рождения, впервые обратилась к гастроэнтерологу весной 2017 года с жалобами на непродуктивный кашель, сухость во рту, периодическую изжогу после употребления жирной пищи, отрыжку воздухом. Учитывая жалобы, пациентке был выставлен предварительный клинический диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), эмпирически назначены ингибиторы протонной помпы (пантопразол 80 мг в сутки в течение 4 недель), антациды. Следует отметить, что выбор пантопразола для стартовой терапии ГЭРБ является

дискутабельным, но не противоречит российским клиническим рекомендациям [25].

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (31.05.17), печень в размерах не увеличена, эхоструктура однородная, паренхима обычной плотности, желчный пузырь расположен обычно, стенка несколько уплотнена, не утолщена, содержимое гомогенное. Размеры поджелудочной железы в пределах нормы, паренхима повышенной плотности, однородная. Селезенка в размерах не увеличена. Заключение: диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

Проведенный курс лечения положительного эффекта не дал. Для уточнения диагноза 17.07.2017 пациентке была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): пищевод свободно проходим, слизистая розовая, кардия смыкается не полностью, в желудке гиперемия слизистой антрального отдела с участками атрофии, симптом «манной крупы», луковица двенадцатиперстной кишки без особенностей. Быстрый уреазный тест (+). Заключение: недостаточность кардии, эритематозная гастропатия. Биопсия слизистой оболочки желудка не проводилась.

Клинический и биохимический анализы крови – в пределах референсных значений. На основании дополнительных методов исследования был выставлен диагноз ГЭРБ: без эзофагита. Хронический гастрит, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией. Назначена эрадикационная терапия в течение 10 дней: пантопразол 40 мг два раза в сутки, амоксициллин 1,0 г два раза в сутки, джозамицин 1,0 г два раза в сутки, пробиотический препарат¹. Рекомендованы также антациды при изжоге и эссенциальные фосфолипиды в течение месяца.

Следует отметить, что пациентка обращалась к нескольким специалистам-гастроэнтерологам в г. Твери в связи с неэффективностью лечения и сохранением жалоб на непродуктивный кашель, сухость во рту, отрыжку воздухом.

13.04.18 пациентка вновь обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на сухость во рту, периодический зуд кожи, склонность к запорам. В связи с рефрактерным течением ГЭРБ были более детально собраны анамнез и дополнительные жалобы. Выяснилось, что пациентка в течение 2 лет лечилась у парадонтолога, проводилось несколько курсов фунгицидных препаратов по поводу кандидоза полости рта. С 2010 года отмечала эпизоды болей в голеностопных и коленных суставах, с осени 2013 года стала обращать внимание на сухость глаз, чувство песка в глазах. В 2012 году проведена субтотальная резекция щитовидной железы по поводу многоузлового эутиреоидного зоба, постоянно получает заместительную терапию L-тироксин в дозе 125 мкг в сутки. С 2014 года наблюдается у гинеколога. Диагностирована миома матки малых размеров, проводится заместительная гормональная терапия (эстрадиола валерат 2 мг). Отмечала также редкие пароксизмы фибрилляции предсердий, электрокардиограмма – без особенностей. С 2018 года стала обращать внимание на периодический зуд кожи, усиливающийся в ночное время. Патологических примесей в кале не отмечала. Наследственность не отягощена, работает бухгалтером, испытывает психоэмоциональные перегрузки.

Объективно: состояние удовлетворительное; умеренного питания; индекс массы тела (ИМТ) – 25,6 кг/м²; кожные покровы, видимые слизистые – чистые; на спине следы расчесов. Обращает на себя внимание сухость кожи, некоторая маскообразность лица. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ритмичные, АД – 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 68 уд./мин. Язык суховат, обложен белым налетом у корня. Живот несколько вздут, безболезненный, печень, селезенка не пальпируются, размеры печени по Курлову не увеличены, отеков нет.

В связи с онконастороженностью больной были проведены дополни-

тельные исследования. Виртуальная колоноскопия (26.04.18) – заключение: долихосигма; КТ-признаков органического поражения нет. УЗИ органов брюшной полости в динамике (26.04.18) – заключение: диффузные изменения в поджелудочной железе. Тест кала на антиген *H. pylori* – отрицательный. Назначены рабепразол 20 мг в сутки 4 недели, тримебутин 600 мг в сутки 4 недели, лактитол.

Повторная консультация гастроэнтеролога 10.11.18: сохраняются жалобы на сухость во рту; периодические запоры. Отмечает затруднения при глотании из-за сухости во рту. Во время еды вынуждена запивать пищу. Периодически пьет воду, просыпаясь ночью. Смена ИПП положительного эффекта не дала. В связи с подозрением на СШ пациентке были рекомендованы дополнительные анализы и консультация ревматолога.

Клинический анализ крови 06.01.18: лейкоциты – 5,42; Нб – 148; тромбоциты – 208; СОЭ – 2 мм/ч, фибриноген – 2,87 г/л, АЧТВ – 33,5 с, АЛТ – 32,3 Ед/л, АСТ – 24,1 Ед/л, билирубин – 16,6 мкмоль/л, холестерин – 6,15 ммоль/л, глюкоза – 4,8 ммоль/л, витамин D – 21,1 нг/мл (норма: 30–50 нг/мл), СРБ – 3,1; РФ – 8,0.

Клинический анализ крови 14.11.19: лейкоциты – 6,16; Нб – 147; тромбоциты – 196; СОЭ – 7 мм/ч; АЛТ – 25,1; АСТ – 26,6; СРБ – 3,1; РФ – 8,0; билирубин – 11,5; мочевины – 5,3; креатинин – 81,0; глюкоза – 4,88; ХС – 4,65; кальций ионизированный – 1,11; витамин D – 21,1 нг/мл; АНА – 4,0 (норма: до 0,7); АТ к ДНК – менее 0,5; АФН – 1:10240; АТ к SSA – 52; АТ к SSB – отрицательно; AMA – отрицательно; HBs-Ag, HCV – отрицательно.

Консультация окулиста – тест Ширмера: правый глаз – 3 мм, левый глаз – 2 мм. Рекомендованы препараты-заменители слезной жидкости «по требованию».

УЗИ подчелюстных слюнных желез, заключение: хронический сиаденит; гипотрофическая форма. Тонкоигольная биопсия слюнных желез: в биоптате участки выражен-

¹Указанная схема эрадикации хеликобактерной инфекции вызывает определенные сомнения, взята из медикаментозной документации и не имеет отношения к мнению авторов.

ной лимфоцитарной инфильтрации (занимающие большую часть полей зрения).

Рентгенография суставов: начальные проявления гонартроза, остеоартроза голеностопных суставов.

Рентгеновская денситометрия: поясничный отдел – Т-критерий – 1,1; шейка бедра – 0,1. УЗИ коленных суставов – остеоартроз I ст., повреждение медиального мениска слева.

30.01.19 консультирована ревматологом: M35.0, сухой синдром (Шегрена); хронический сиалоденит (сухость слизистой рта); сухость слизистой глаз; артралгии. Иммунологические нарушения – АНФ 1:10240, АТ к SSA – 52. Двусторонний гонартроз I ст. Недостаток витамина D.

Лечение: прием преднизолона 5 мг; омепразол 20 мг; при болях в суставах – мелоксикам 1,5–7,5 мг 5–7 дней; шесть капель холекальциферола в день длительно. Наблюдение – раз в 4 месяца.

Консультация кардиолога 14.06.19: пароксизм фибрилляции предсердий (однократно в 2014 году); риск СНА₂-DS₂-VAS_c – 1 балл; ХСН – 1. Гиперхолестеринемия. Рекомендовано: розувастатин – 10 мг в сутки, ацетилсалициловая кислота – 75 мг в сутки.

Следует отметить, что при повторной консультации ревматолога 05.06.19 больная отмечала заметное улучшение самочувствия. Было рекомендовано постепенно снизить дозу преднизолона до 2,5 мг в сутки, однако вновь стали нарастать сухость во рту и глазах, зуд кожи, в связи с чем решено вернуться к суточной дозе преднизолона 5 мг.

Консультация гастроэнтеролога 15.06.19, 24.01.20: самочувствие удовлетворительное, рекомендован прием профилактических доз ИПП на весь период лечения преднизолоном (предпочтительно рабепразол 10 мг в сутки), гебискон «по требованию», пить не менее 2 л в сутки. УЗИ органов брюшной полости – раз в год, ЭГДС – раз в 2–3 года, контроль печеночных трансаминаз – раз в 3 месяца, анализ кала на скрытую кровь – раз в год.

Заключение

Своевременная диагностика и адекватное лечение ревматических заболеваний нередко являются сложной задачей. Представленный клинический случай показывает, что для ранней диагностики СШ от врача-гастроэнтеролога требуется соответствующая настороженность, чтобы среди субъективных и объективных симптомов, выявленных у пациента, выделить характерные признаки СШ. Схожесть клинической картины ксеростомии при СШ, внепищеводных проявлениях ГЭРБ [26, 27] и ларингофарингеальном рефлюксе [28] усложняет задачу врача. При резистентном течении ГЭРБ необходимо углубленное персонифицированное обследование пациента для исключения злокачественных новообразований и системных заболеваний соединительной ткани.

Для успешного ведения пациентов с СШ также необходима командная работа врачей разных специальностей – офтальмолога, стоматолога, ревматолога, гематолога и гастроэнтеролога. В связи с повышенным риском развития неходжкинской лимфомы у больных с СШ следует проводить регулярные осмотры (раз в 3 месяца), а также лабораторные исследования (белки плазмы крови, моноклональный протеин).

Список литературы

1. Rischmueller M, Tieu J, Lester S (2016) Primary Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30 (1): 189–220.
2. Васильев В. И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – С. 1–343.
3. Hansen A., Lipsky P. E., Dornier T. B cells in Sjogren's syndrome: indications for disturbed selection in ectopic lymphoid tissue // *Arthritis Research & Therapy*. 2007, 9: 218–230.
4. Васильев В. И. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена // *Онкогематология*. – 2007. – № 3. – С. 16–26.
5. Васильев В. И., Пробатова Н. А., Тупицин Н. и др. MALT-лимфомы при болезни Шегрена // *Терапевт. арх.* – 2006. – № 1. – С. 45–49.
6. Гаушко Е. А., Насонов Е. А. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–39, 3.
7. Wilson T. et al. Sjogren's syndrome and autoimmunity in geriatric population. *Age Ageing*, 2002; 1: 197–206.
8. Zhang N. Z., Shi C. S., Yao Q. P. et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in China. *J. Rheumatol* 2013 / RU2567280C2.

9. Vitali C., Bombardieri S., Moutsopoulos H. M. et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community // *Arthritis Rheum.* – 2015. – Vol. 36. – P. 340.
10. Ramos-Casals M., Tzioufas A., Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64, 1: 347–354.
11. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren's syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Jan; 46 (1): 25–30. DOI 10.1097/MCG.0b013e3182329d9c.
12. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. и др. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. – М.: ФКУЗ «КГ МБД России», 2014. – 32 с.
13. Terzin V., Fo Idesi I., Kovacs L. et al. Association between autoimmune pancreatitis and systemic autoimmune diseases. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 7; 8 (21): 2649–53.
14. Хидченко С. В. Паранеопластические синдромы: учебно-методическое пособие / С. В. Хидченко, В. Г. Апанасович, К. А. Чиж. – Минск: БГМУ, 2018. – 24 с.
15. Васильев В. И., Гайдук И. В., Пальшина С. Г., Горюшкин В. Р. и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. Современная ревматология. 2019; 13 (1): 44; 51.
16. Kassan S. S., Moutsopoulos H. M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 2004; 164: 1275–1284.
17. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 2017 Jul; 69 (7): 1440–1450.
18. Орлова Н. В. Кашель в обзоре современных рекомендаций // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 74–81.
19. Гаушко Е. А., Лила А. М. «Гастроэнтерологическая» ревматология: дифференциальная диагностика ранних артритов. Современная ревматология. 2019; 13 (3): 76–81.
20. Zeev MS, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clinical Ophthalmology*. 2014; 8: 581–590.
21. Mahvash Navazesh, Satish K. S. Kumar, Measuring salivary flow. *Jada*, May 2008. Volume 139, Supplement 2, Pages 35S–40S.
22. M. Zhou, S. Song, S. Wu, et al. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasonography with different scoring systems in Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 8 (1) (2018), p. 17128.
23. Родионова Е. Б. Роль биопсии слюнных желез в диагностике системных заболеваний и их лимфопролиферативных осложнений. Российский стоматологический журнал. 2017; 21 (4): 218–224.
24. Retamozo S. SP0159 EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jun; 77 (Suppl 2): 42.
25. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., Баранская Е. К., Дронова О. Б. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2017; 27 (4): 75–95.
26. Лазебник А. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭРП») // *Терапевт. арх.* 2011. № 1. С. 45–50.
27. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P., Dent J. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. N8. P. 1900–1920.
28. Маев И. В., Сельская Ю. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. и др. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. Медицинский совет. 2019; 3: 8–16.

Для цитирования: Кононова А. Г., Колбасников С. В., Бельдиев С. Н., Белова Н. О., Жирнова О. В. Первичный синдром Шегрена в практике врача-гастроэнтеролога: сложные вопросы диагностики и лечения (клиническое наблюдение). Медицинский алфавит. 2020; (10): 52–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-52-55>

For citation: Kononova A. G., Kolbasnikov S. V., Bel'diev S. N., Belova N. O., Zhirnova O. V. Primary Sjogren's syndrome in practice of gastroenterologist: difficult issues of diagnosis and treatment (clinical observation). Medical alphabet. 2020; (10): 52–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-52-55>



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

- научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов
- специализированная профессиональная выставка

22-24 октября 2020

Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»

В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

Обсуждения актуальных вопросов дерматологии, венерологии, косметологии, трихологии

Конкурс на представление сложного или редкого клинического случая

Круглые стол по дерматоонкологии

Семинар по дерматоскопии

Специализированная выставка

Творческие площадки, практические мастер-классы

..и многое другое!

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

ДО 8 АПРЕЛЯ - срок подачи заявок на доклады

ДО 8 ИЮНЯ - срок приема тезисов

ДО 29 ИЮНЯ - срок приема заявок на представление сложного или редкого клинического случая



Подробная информация и регистрация:

www.congress-ph.ru

(812)677-31-56

(812)677-31-16

welcome@congress-ph.ru



I национальный конгресс с международным участием СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14 - 15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

**ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ
И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ
ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов
для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. метро: Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная.

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону: +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

EEC Medical
Educational Event Coordinator

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

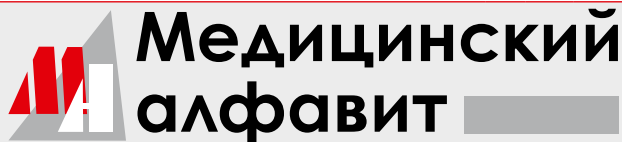
Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Обозрение» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»
☐ Спецвыпуск: «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа)
	7716213348 (ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты)
Кассир	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Квитанция	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа)
	7716213348 (ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты)
Кассир	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ta@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

ПОСВЯЩАЕТСЯ 170-ЛЕТИЮ
СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ В.Д. ШЕРВИНСКОГО



2020

- 3-4 сентября, **Тула**, 63-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 10-11 сентября, **Рязань**, 64-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 24-25 сентября, **Уфа**, 66-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 1-2 октября, **Ставрополь**, V Съезд терапевтов СКФО
- 8-9 октября, **Новосибирск**, VII Съезд терапевтов Сибири
- 15-16 октября, **Казань**, 67-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 29-30 октября, **Екатеринбург**, V Съезд терапевтов УФО
- 5-6 ноября, **Владивосток**, III Съезд терапевтов Дальнего Востока
- 18-20 ноября, **Москва**, XV Национальный Конгресс терапевтов (с международным участием)
- 23-24 ноября, **Омск**, 68-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 10-11 декабря, **Грозный**, 69-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

Проведение в формате онлайн-конференции

- 17-18 сентября, **Тюмень**, 65-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

Подробнее на сайте www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru



МЕБЕВЕРИН-СЗ

www.mebeverin-sz.ru



БОЛИТ ЖИВОТ?



ЕСТЬ НОВЫЙ МЕБЕВЕРИН-СЗ



ПРИ БОЛИ И СПАЗМАХ в животе!

135 мг 30, 50 таблеток

Без рецепта!

Симптоматическое лечение боли, спазмов и дискомфорта, связанных с синдромом раздраженного кишечника

- ✓ **При синдроме раздраженного кишечника:**
боль в области живота, спазмы, ощущения вздутия и метеоризм, изменение частоты стула (диарея, запор или чередование диареи и запоров), изменение консистенции стула*
- ✓ **Без влияния на нормальную перистальтику***

* Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Мебеверин-СЗ

Отпускается БЕЗ рецепта. Имеются противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией.
Телефон горячей линии - 8 (800) 333-24-14

**Северная
ЗВЕЗДА**
www.ns03.ru

Реклама