

Серии научно-практических рецензируемых журналов



# Медицинский алфавит

30 (367) 2018



**MEDICAL ALPHABET** Practical  
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

## Практическая ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

том № 3

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

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

# В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

## Лаеннек:

- Модулирует регенерацию гепатоцитов
- Снижает отложения липидов в гепатоцитах
- Повышает активность тканевого дыхания
- Предотвращает развитие соединительной ткани в печени



Эксклюзивный дистрибутор Лаеннек в России и странах СНГ —

Медицинская Корпорация RHANA

125009, г. Москва, Леонтьевский пер., д. 2а, стр. 1



ИМУНОМОДУЛЯТОР · ГЕПАТОПРОТЕКТОР

Зарегистрирован в РФ и разрешен к применению в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора  
(Регистрационное удостоверение лекарственного средства №013851/01-08)

## Практическая гастроэнтерология. Том 3

Медицинский алфавит №30 (367) 2018

Серии журналов для специалистов

[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

**Издатель:** издательство медицинской литературы  
ООО «Альфавит»

Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48

E-mail: [medalfavit@mail.ru](mailto:medalfavit@mail.ru)

Учредитель и главный редактор издательства  
Т.В. Синица

**Почтовый адрес:** 129515, а/я 94

**Адрес редакции:** 129515, Москва, ул. Академика  
Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов  
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

### Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.

Амхадова Малан Абдурашидовна, д.м.н., проф.

Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.

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.

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.

Плавунин 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, [medalfavit1@mail.ru](mailto:medalfavit1@mail.ru), (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения, распространения

и выставочной деятельности

Б.Б. Будович, [medalfavit\\_pr@bk.ru](mailto: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, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Уст. тираж 8000. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 25 ноября 2018 года.

## Содержание

- 5 **Участие аллергических механизмов в формировании синдрома раздраженного кишечника**  
*В.А. Ахмедов, О.В. Гаус*
- 9 **Гидролизат плаценты Лаеннек. Коморбидная патология и его возможности ее лечения**  
*О.Н. Минушкин*
- 18 **Хронический алкогольный панкреатит: фокус на состоянии кишечного пищеварения**  
*Е.Ю. Еремина, О.А. Строкова*
- 22 **Семейный случай острой перемежающейся порфирии**  
*А.Б. Кривошеев, М.А. Кондратова, Л.Я. Куприянова, К.Ю. Бойко, Т.А. Тугулева*
- 25 **Эрозивный эзофагит у пациентов с ИБС, формируемый кислым рефлюктом: диагностические и лечебные подходы**  
*К.А. Бондарева, А.Г. Шулепова, Д.В. Данилов, З.Н. Голикова*
- 30 **Минеральная вода «Зайчицкая горькая» в лечении функциональных запоров**  
*С.Г. Бурков, Н.Н. Голубев*
- 33 **НПВП-гастропатия в поликлинической практике**  
*М.А. Осадчук, Н.В. Киреева, А.Е. Лазарева, Д.А. Шорина, А.А. Хударова, Е.Д. Миронова*
- 37 **Суточная рН-импедансометрия верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Исследовать или не исследовать?**  
*В.И. Симаненков, Н.Б. Лишчук, П.А. Захарова, С.В. Тихонов*
- 43 **Эозинофильный гастроэнтерит. Клинический случай**  
*О.Н. Минушкин, А.Е. Евсиков, А.М. Чеботарева, Л.В. Баркалова*
- 47 **Ахалазия кардии: клинко-рентгенологическая диагностика**  
*А.Б. Абдураимов, З.Ф. Михайлова, А.Б. Афанасьев, Е.В. Пылина*
- 50 **Диагностика дисплазии соединительной ткани у больных целиакией**  
*Л.С. Орешко, Е.А. Семенова*
- 58 **Подписка**

## Contents

- 5 **Participation of allergic mechanisms in formation of irritable bowel syndrome**  
*V.A. Akhmedov, O.V. Gaus*
- 9 **Placenta hydrolyzate Laennec. Comorbid pathology and its possibilities of its treatment**  
*O.N. Minushkin*
- 18 **Chronic alcoholic pancreatitis: focus on state of intestinal digestion**  
*E. Yu. Eryomina, O.A. Strokova*
- 22 **Family case of acute intermittent porphyria**  
*A.B. Krivosheev, M.A. Kondratova, L. Ya. Kupriyanova, K. Yu. Boyko, T.A. Tuguleva*
- 25 **Erosive esophagitis in patients with coronary artery disease, formed by sour refluxate: diagnostic and therapeutic approaches**  
*K.A. Bondareva, A.G. Shuleshov, D.V. Danilov, Z.N. Golikova*
- 30 **Mineral water 'Zayechitska hořká' in treatment of functional constipation**  
*S.G. Burkov, N.N. Golubev*
- 33 **NSAID-gastropathy in polyclinical practice**  
*M.A. Osadchuk, N.V. Kireeva, A.E. Lazareva, D.A. Shorina, A.A. Hudarova, E.D. Mironova*
- 37 **Daily pH-impedance of upper gastrointestinal tract. To explore or not to explore?**  
*V.I. Simanenkova, S.V. Tikhonov, N.B. Lishchuk, P.A. Zakharova*
- 43 **Eosinophilic gastroenteritis. Clinical case**  
*O.N. Minushkin, A.E. Eysikov, A.M. Chebotareva, L.V. Barkalova*
- 47 **Esophageal achalasia: clinical and radiological diagnosis**  
*A.B. Abduraimov, Z.F. Mikhailova, A.B. Afanasiev, V.E. Pylina*
- 50 **Diagnosis of connective tissue dysplasia in patients with celiac disease**  
*L.S. Oreshko, E.A. Semyonova*
- 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 ЦФО, 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 «ДВГМУ», 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 ГБУЗ московский клинический научно-практический центр 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 БОУ ВО «НГУ», вед. научный сотрудник, рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

**Еремина 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., гл. гастроэнтеролог Омской области зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета и проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «ОмГМУ»

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

**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

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ НАШЕГО ИЗДАНИЯ!

Важная информация о форме цитирования материалов, опубликованных в журналах серии «Медицинский алфавит»

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), в целях унификации ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

**Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.**

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый аппендицит. // *Медицинский алфавит. — 2015. — Том 2 (Практическая гастроэнтерология), № 7. — С. 24–27.*

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты [medalfavit@mail.ru](mailto:medalfavit@mail.ru).

# Участие аллергических механизмов в формировании синдрома раздраженного кишечника

**В. А. Ахмедов**, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации ДПО  
**О. В. Гаус**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

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

## *Participation of allergic mechanisms in formation of irritable bowel syndrome*

V. A. Akhmedov, O. V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### Резюме

Клинические и экспериментальные исследования последних лет позволили выявить новые аспекты в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Еще совсем недавно подавляющее большинство работ по этой проблеме были посвящены психосоматическим механизмам развития данного функционального заболевания. Проведение активного научного поиска выявило высокую частоту развития аллергического ринита, бронхиальной астмы у больных с синдромом раздраженного кишечника, а также наличие повышенного содержания иммуноглобулина E в сыворотке крови пациентов и положительный ответ на противоаллергическую терапию, что подтверждает участие аллергии в формировании данного функционального расстройства кишечника.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, пищевая аллергия, иммуноглобулин E.

### Summary

The active development of research in recent years has revealed new aspects in the formation of irritable bowel syndrome. More recently, the vast majority of research has been devoted to the development of psychosomatic mechanisms of functional disease. Conducting an active scientific research has revealed a greater incidence of allergic rhinitis, bronchial asthma in patients with irritable bowel syndrome, increased serum immunoglobulin E of patients, as well as a positive response to the anti-allergic treatment, which confirms the participation of allergy in the formation of disease.

**Key words:** irritable bowel syndrome, food allergies, immunoglobulin E.



V. A. Akhmedov



O. V. Gaus

Синдром раздраженного кишечника (СРК) уже не один год привлекает к себе пристальное внимание как исследователей, так и клиницистов. Прежде всего это связано с тем, что СРК — наиболее распространенная патология среди всех функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), встречающаяся, по самым скромным подсчетам, у 25% популяции. Кроме того, выраженность жалоб, предъявляемых больными СРК, при всем несоответствии их реальной тяжести состояния, требует больших затрат на лечение, существенно снижает качество жизни и является частой причиной нетрудоспособности таких пациентов.

СРК, как и другие функциональные гастроинтестинальные расстройства, рассматриваются как мультифакторные заболевания. В настоящее время, наряду со ставшими уже привычными патофизиологическими механизмами СРК (нарушение моторики,

висцеральная гиперчувствительность, расстройство функционирования оси «мозг — ЖКТ»), рассматриваются и другие, нефункциональные: повышенная кишечная проницаемость, иммунная активация, нарушение микробиоты.

В 2012 году появились первые сведения о том, что у больных СРК обнаруживаются воспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника, подобные изменениям после перенесенных острых кишечных инфекций (ОКИ), что дало основание к появлению так называемой воспалительной гипотезы развития СРК [1]. При более детальном гистологическом изучении биоптатов тонкой кишки при СРК было выявлено увеличение количества тучных клеток [2], эозинофилов [3], Т-лимфоцитов — хелперов (Th) 2-го и 17-го типов [4], а также В-лимфоцитов [5] в слизистой оболочке. Данные морфологические находки были расценены как резуль-

тат системной атопической реакции на отдельные пищевые продукты, на непереносимость которых часто указывают сами больные при сборе анамнеза. Именно эти исследования и положили начало поиску патогенетической взаимосвязи аллергии и СРК.

Тот факт, что СРК характеризуется системной аллергической реакцией, был подтвержден еще в 2001 году Yazar A. и соавт., под наблюдением которых находились 133 пациента с СРК и 137 практически здоровых лиц группы контроля. У них оценивались показатели функции внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду) методом серийной спирометрии до и после ингаляции метахолина, при этом респираторные симптомы и обструктивные вентилиационные нарушения в ответ на вдыхание метахолина встреча-

лись у 45 (33,8%) больных СРК и 8 (5,8%) лиц группы контроля ( $p < 0,0001$ ) [6]. Позже ретроспективный анализ 7235 амбулаторных карт пациентов, обращающихся за медицинской помощью к врачам общей практики в Великобритании, показал, что у лиц с atopической бронхиальной астмой или аллергическим ринитом в анамнезе СРК диагностируются гораздо чаще, чем у лиц с другими хроническими заболеваниями (отношение шансов (ОШ): 2,13; 95-процентный доверительный интервал (ДИ): 1,39–2,56;  $p < 0,001$ ) [7]. Аналогичные результаты были получены и в работе Cole J. A. на еще большей выборке — 115 755 человек, где, кроме того, оценивалась динамика изменения гастроинтестинальных жалоб на фоне противовоспалительной терапии бронхиальной астмы пероральными глюкокортикостероидами (ГКС), однако по результатам проведенного анализа статистически значимых корреляций между выраженностью симптомов и приемом ГКС отмечено не было [8]. Вместе с тем в исследовании под руководством Huerta С., напротив, было продемонстрировано снижение риска формирования СРК у пациентов с бронхиальной астмой, получающих таблетированные ГКС [9]. Подтверждению роли аллергического воспаления в патогенезе СРК посвящены огромное количество исследований в разных странах мира [10, 11, 12].

Известно, что аллергические состояния диагностируются при всех функциональных расстройствах ЖКТ, но наиболее часто при СРК, функциональной диспепсии и хроническом идиопатическом запоре [13]. Подобная тенденция отмечается и в детской практике. Так, при обследовании когорты из 2610 детей была выявлена ассоциация между повышенным риском развития функциональной абдоминальной боли на фоне имеющихся аллергических заболеваний, таких как atopическая бронхиальная астма, аллергический ринит, экзема, пищевая аллергия, при этом риск был выше при наличии сочетанных аллергических состояний [14]. Также в данном исследовании

было показано, что дебют atopической бронхиальной астмы у детей в первые два года жизни или пищевой аллергии до восьми лет достоверно связан с появлением приступов функциональной абдоминальной боли к 12-летнему возрасту [14].

Одновременно с этим подтверждена и обратная зависимость: среди больных СРК 60% имеют те или иные аллергические заболевания в анамнезе, при этом у них отмечаются положительные скарификационные пробы на воздействие трех и более аллергенов [15].

Немаловажное значение в реализации аллергических механизмов патогенеза СРК отводится иммуноглобулину Е (IgE). Показано, что у пациентов с СРК на фоне atopических заболеваний отмечается не только повышение сывороточной концентрации IgE, но и увеличение количества IgE-положительных клеток в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что, возможно, и играет ключевую роль при формировании гиперчувствительности к некоторым пищевым продуктам у данной категории больных [16].

Еще одним важным участником всех аллергических реакций являются тучные клетки, также известные как мастоциты или лаброциты, на поверхности мембраны которых расположены 50–300 тысяч рецепторов для Ig E. Когда в организм проникает аллерген, плазматические клетки выделяют IgE, затем IgE прикрепляется к соответствующим рецепторам на тучных клетках и запускает в них процесс дегрануляции с высвобождением биологически активных веществ — гистамина, гепарина, серотонина, протеаз, интерлейкинов. Биологические эффекты этих веществ хорошо изучены, и их роль в развитии аллергических реакций не вызывает сомнения. Кроме того, в настоящее время установлено, что в процессе дегрануляции тучных клеток происходит также высвобождение медиаторов, которые могут приводить к повреждению энтеральной нервной системы и нарушению функции гладкой мускулатуры кишечника [17].

Гистамин, выделяющийся в большом количестве из тучных клеток,

действует на специфические рецепторы ( $H_4$ ) в ЖКТ и приводит к повышению проницаемости слизистой барьера кишечной стенки у больных СРК с преобладанием диареи, при этом проницаемость напрямую зависит от количества тучных клеток в слизистой оболочке кишки [17]. Кроме того, показана роль лиганд-рецепторных взаимодействий  $H_4$  с гистамином в формировании висцеральной гиперчувствительности, влиянии на сократительную способность ЖКТ, секреторную функцию желудка и кишечника, а также скорость транзита в пищеварительном тракте [18, 19]. Еще в 2008 году исследователи из Rush University Medical Center (США) под руководством Tobin M., оценивая состояние 122 пациентов с СРК и признаками atopии (основная группа), и 32 пациентов с СРК без atopии (группа сравнения), установили, что преобладающим симптомом у лиц основной группы является диарея, а у лиц группы сравнения — запор [12]. Ученые предположили, что диарея может быть вариантом IgE-ассоциированной реакции, сопровождающейся повышением проницаемости кишечной стенки и увеличением выработки слизи.

Имеются отдельные исследования, подтверждающие роль тучных клеток в развитии феномена висцеральной гиперчувствительности. Так, в работе Barbara G. и соавт. была продемонстрирована положительная корреляционная связь средней силы между количеством тучных клеток в биоптатах слизистой оболочки кишечника и степенью тяжести абдоминального болевого синдрома у пациентов с СРК [20]. Данная гипотеза нашла свое обоснование в сравнительном плацебо-контролируемом исследовании Klooker T. и соавт., которые наблюдали уменьшение висцеральной гиперчувствительности и степени выраженности болевого синдрома у пациентов с СРК после проведенного курса терапии кетотифеном — препаратом из группы стабилизаторов мембран тучных клеток [21].

Относительно недавно в арсенале врачей появился отечественный препарат комплексного патогенетического

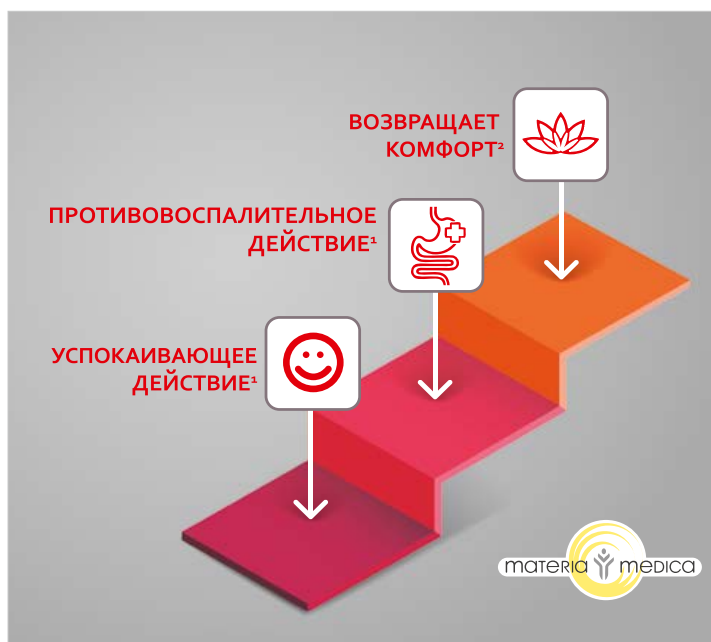
действия, в состав которого входят релиз-активные (РА) антитела к мозго-специфическому белку S-100, фактору некроза опухоли-альфа (ФНО $\alpha$ ) и гистамину. Препарат известен под торговым наименованием «Колофорт» производства НПФ «Материя Меди-ка Холдинг» (Россия). РА антитела не блокируют, а модифицируют активность молекул-мишеней. Противовоспалительное действие Колофорта обусловлено эффектами не только РА АТ к гистамину, но и РА АТ к ФНО $\alpha$  и гистамину, последние обладают также противоотечным эффектом [22, 23]. В клинических исследованиях доказана способность РА антител к гистамину оказывать анальгетическое действие, снижать висцеральную гиперчувствительность и повышать качество жизни пациентов [24]. *In vitro* также показано, что Колофорт ингибирует  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимую продукцию гистамина [23]. Одновременно с этим, действуя на  $\text{H}_4$ -рецепторы ЖКТ, ликвидирует гистамин-зависимый спазм гладкой мускулатуры и нормализует моторику кишечника.

Лечение больных СРК с пищевой аллергией на арахис препаратом из группы моноклональных антител к IgE омализумабом показало, что положительный клинический эффект на фоне терапии был ассоциирован с подавлением активности базофилов, что дало основание предположить их роль в качестве возможных триггеров пищевой аллергии, участвующих в реализации патогенетического каскада при СРК [25].

Известно, что повышенное высвобождение гистамина может наблюдаться не только под воздействием IgE, но и IgG, в частности, подкласса IgG $_4$ , которые синтезируются Т-хелперами второго типа и принимают активное участие в формировании аутоиммунного панкреатита [26]. Однако данные, касающиеся роли IgG $_4$  в развитии СРК, довольно противоречивы. Одними исследователями считается, что продукция IgG и IgG $_4$  может отражать нормальный иммунологический ответ организма на поступающие пищевые аллергены [27],

в других работах отмечается, что сывороточная концентрация IgG и IgG $_4$  у пациентов с СРК и (или) пищевой аллергией в анамнезе значительно превышает показатели лиц контрольной группы [28]. Несмотря на некий дуализм взглядов, определение антител к IgG рекомендовано в качестве показателя оценки эффективности элиминационных диет, поскольку такой подход позволяет значительно уменьшить клинические симптомы СРК и привести к улучшению качества жизни больных [29].

Таким образом, данные современной литературы показывают несомненное участие механизмов запуска аллергической реакции в формировании СРК и демонстрируют, что пищевая непереносимость может приводить к развитию клинических проявлений СРК. Указанные результаты открывают перспективы проведения дальнейших исследований в этом направлении с целью разработки конкретных элиминационных программ при совместном участии гастроэнтерологов, диетологов



<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Колофорт  
<sup>2</sup> Авалуева Е.Б. и соавторы. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Гастроэнтерология - 2014 - №1 - с. 36-43



ЛРС №006226/до  
реклама

## ШАГ ЗА ШАГОМ КОЛОФОРТ ВОЗВРАЩАЕТ В ЖИЗНЬ КОМФОРТ

СХЕМА ПРИЕМА:



ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВОЗМОЖНО УВЕЛИЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПРИЕМА ДО 4Х РАЗ В СУТКИ НА СРОК ОТ 7 ДО 14 ДНЕЙ

Горячая линия: +7 (495)681 93 00

[www.kolofort.ru](http://www.kolofort.ru)

Колофорт - спазмолитик с дополнительным противовоспалительным и анксиолитическим действием, что важно для лечения пациентов с функциональной диспепсией и СРК

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

и аллергологов, а также возможность назначения пациентам с СРК специфической противоаллергической терапии.

#### Список литературы

1. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2012.— Vol. 303.— P. 775–785.
2. Ortiz-Lucas M., Saz-Peiró P., Sebastián-Domingo J. J. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: the role of lymphocytes and mast cells. // *Rev. Esp. Enferm. Dig.*— 2010.— Vol. 102.— P. 637–647.
3. Walker M. M., Warwick A., Ung C., Talley N. J. The role of eosinophils and mast cells in intestinal functional disease. // *Curr Gastroenterol. Rep.*— 2011.— Vol. 13.— P. 323–330.
4. Zanini B., Lanzarotto F., Villanacci V. et al. Clinical expression of lymphocytic duodenitis in «mild enteropathy» celiac disease and in functional gastrointestinal syndromes. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2014.— Vol. 49.— P. 794–800.
5. Vicario M., Gonzalez-Castro A. M., Martinez C. et al. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhea predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. // *Gut.*— 2015.— Vol. 64 (9).— P. 1379–1388.
6. Yazar A., Atis S., Konca K. et al. Respiratory symptoms and pulmonary functional changes in patients with irritable bowel syndrome. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96.— P. 1511–1516.
7. Powell N., Huntley B., Beech T. et al. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with allergic disease. // *Postgrad Med. J.*— 2007.— Vol. 83.— P. 182–186.
8. Cole J. A., Rothman K. J., Cabral H. J. et al. Incidence of IBS in a cohort of people with asthma. // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— Vol. 52.— P. 329–335.
9. Huerta C., García Rodríguez L. A., Wallander M. A., Johansson S. Risk of irritable bowel syndrome among asthma patients. // *Pharmacoeconom. Drug Saf.*— 2002.— Vol. 11.— P. 31–35.
10. Panicker R., Arifhodzic N., Al Ahmad M., Ali S. A. Association and symptom characteristics of irritable bowel syndrome among bronchial asthma patients in Kuwait. // *Ann. Thorac. Med.*— 2010.— Vol. 5.— P. 37–42.
11. Hunskar G. S., Langeland N., Wensaas K. A. et al. The impact of atopic disease on the risk of post-infectious fatigue and irritable bowel syndrome 3 years after *Giardia* infection. A historic cohort study. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2012.— Vol. 47.— P. 956–961.
12. Tobin M. C., Moparty B., Farhadi A. et al. Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2008.— Vol. 100.— P. 49–53.
13. Jones M. P., Walker M. M., Ford A. C., Talley N. J. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2014.— Vol. 40.— P. 382–391.
14. Olén O., Neuman Å., Koopmann B. et al. Allergy-related diseases and recurrent abdominal pain during childhood — a birth cohort study. // *Aliment Pharmacol Ther.*— 2014.— Vol. 40.— P. 1349–1358.
15. Smith M. A., Youngs G. R., Finn R. Food intolerance, atopy, and irritable bowel syndrome. // *Lancet.*— 1985.— Vol. 2.— P. 1064.
16. Lillestol K., Helgeland L., Lied G. et al. Indications of «atopic bowel» in patients with self-reported food hypersensitivity. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2010.— Vol. 31.— P. 1112–1122.
17. Lee H., Park J., Park D. et al. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. // *J. Neurogastroenterol. Motil.*— 2013.— Vol. 19.— P. 244–250.
18. Deiteren A., De Man J. G., Pelckmans P. A. et al. Histamine H4 receptors in the gastrointestinal tract. // *British J. of Pharmacology.*— 2015.— Vol. 172, No. 5.— P. 1165–1178.
19. Coruzzi G., Adami M., Pozzoli C. Role of histamine H4 receptors in the gastrointestinal tract. // *Front Biosci. (Schol. Ed.)*— 2012.— Vol. 4.— P. 226–239.
20. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. // *Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 126.— P. 693–702.
21. Klooker T., Braak B., Koopman K. O. et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. // *Gut.*— 2010.— Vol. 59.— P. 1213–1221.
22. Крылова С. Г., Разина Т. Г., Зуева Е. П. и др. Анальгезирующая и противовоспалительная активность антител к гистамину в эксперименте. // *Бюл. экспер. биол. и медицины.*— 2002.— Прил. 4.— С. 95–97.
23. Маев И. В., Самсонов А. А., Яшина А. В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). // *Consilium Medicum.*— 2016.— Т. 18, № 8.— С. 19–26.
24. Эпштейн О. И., Пашинский В. Г., Зеленская К. Л. и др. Противовоспалительное и обезболивающее действие гомеопатического препарата антител к фактору некроза опухоли-а // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.*— 2001.— Прил. 3.— С. 57–59.
25. Savage J., Courneya J., Sterba P. et al. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2012.— Vol. 130.— P. 1123.
26. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., Stone J. H. IgG4-related disease. // *Lancet.*— 2015.— Vol. 385.— P. 1460–1471.
27. Shanahan F., Whorwell P. J. IgG-mediated food intolerance in irritable bowel syndrome: a real phenomenon or an epiphenomenon? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100.— P. 1558–1559.
28. Zar S., Mincher L., Benson M. J., Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 40.— P. 800–807.
29. Aydinlar E. I., Dikmen P. Y., Tiftikci A. et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. // *Headache.*— 2013.— Vol. 53.— P. 514–525.

## Фармацевтический форум стран ЕАЭС и СНГ

**X Фармацевтический форум стран ЕАЭС и СНГ пройдет 26–28 февраля в Москве в гостинице «Рэдиссон Ройал».**

В рамках основной конференции 27–28 февраля будут обсуждаться глобальные тенденции развития фармацевтического сектора и их адаптация в странах ЕАЭС и СНГ, коммерческий потенциал фармацевтических рынков в отдельных странах ЕАЭС и СНГ, вопросы регистрации лекарственных препаратов и ценового регулирования, ключевые изменения на оптовом и розничном рынках и мн. др.

26 февраля пройдет фокус-день, посвященный фармацевтическому рынку Узбекистана.

Участников ждут праздничный прием и концерт, посвященный 10-летию фармацевтического форума.



# Гидролизат плаценты Лаеннек. Коморбидная патология и его возможности ее лечения

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

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



О. Н. Минушкин

## *Placenta hydrolyzate Laennec. Comorbid pathology and its possibilities of its treatment*

O. N. Minushkin

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

### Резюме

В представленном сообщении рассматривается новый гепатопротектор «Лаеннек» и его клинические возможности с позиции коморбидной патологии. Это связано с тем, что препарат получен из гидролизата плаценты, содержит в своем составе восемь факторов роста, влияющих на разные патогенетические звенья многих болезней. Изучено 575 больных с разной патологией. Общая эффективность составила от 83 до 92%. Сделан вывод, что Лаеннек является эффективным гепатопротектором. Имея в своем составе различные факторы роста, препарат с успехом может быть использован в лечении коморбидной патологии.

Ключевые слова: гепатопротекторы, факторы роста, коморбидные болезни.

### Summary

In the presented report, a new hepatoprotector 'Laennec' and its clinical possibilities are considered from the perspective of comorbid pathology. This is due to the fact that the drug was obtained from placenta hydrolyzate, contains eight growth factors that affect different pathogenetic links of many diseases. 575 patients with different pathologies were studied. Overall effectiveness ranged from 83 to 92%. It is concluded that Laennec is an effective hepatoprotector. With its various growth factors, the drug can be successfully used in the treatment of comorbid pathology.

Key words: hepatoprotectors, growth factors, comorbid diseases.

Коморбидность — сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них.

Основной издержкой коморбидности является полипрагмазия (особенно выраженная, когда по поводу разных заболеваний больной наблюдается у разных специалистов). Полипрагмазия максимально увеличивает издержки лечения у больных пожилого и старческого возраста, у них терапия должна быть вообще сведена к необходимому минимуму. Вот почему препараты с комбинированным механизмом действия приобретают особый смысл и значение.

Прошедший 21–23 ноября XIII Конгресс терапевтов уделил максимум внимания коморбидным заболеваниям (по всем разделам внутренних болезней) и возможностям их лечения. В настоящем сообщении хотелось бы представить материалы симпозиума, посвященного актуальным вопросам гепатологии и неко-

торым аспектам лечения с использованием препарата из гидролизата плаценты «Лаеннек», который был зарегистрирован в РФ в 2003 году как печеночный протектор, несмотря на то что он обладает широким спектром действия. Обсуждение протекало в виде круглого стола. Участие в обсуждении приняли профессора О. Н. Минушкин, В. А. Максимов, В. Г. Радченко, А. И. Пальцев.

Проф. О. Н. Минушкин в выступлении дал общую характеристику препарату и представил результаты его клинического использования в РФ.

### Информация о препарате

Лаеннек — экстракт человеческой плаценты, созданный из ее гидролизата (проф. Хиата-Кинтаро, 1958).

Состав:

- HGF ФРГ — фактор роста гепатоцитов;
- NGF ФРН — фактор роста нейронов;
- EGF ФРЭ — фактор роста эпидермиса;
- FGF ФРФ — фактор роста фибробластов;

- CSF ФПК — фактор роста колоний;
- IGF ИФР — инсулиноподобный фактор роста;
- TGF ТФР — трансформирующий фактор роста.
- цитокины;
- интерлейкины:–1...–6,–8,–10,–12;
- эритропоэтин;
- интерферон;
- низкомолекулярные пептиды;
- нуклеиновые кислоты;
- органические кислоты (всего 18);
- аминокликозиды (уронозная, гиалуронозная кислоты);
- витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, С, D, РР.

Из рассмотрения состава препарата видно, что основу Лаеннека представляют факторы роста, которые являются белками, стимулирующими рост, созревание, дифференцировку клеток, наделение их функциональной активностью. Факторы роста контролируют биологическую жизнь клеток, могут функционировать и как сигнальные молекулы, осуществляя взаимодействие между клетками и органами (морфологическое и функ-

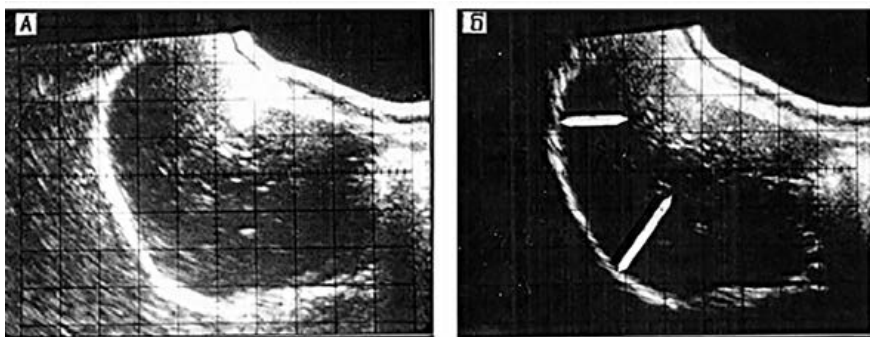


Рисунок. Ультразвуковые параметры жировой дистрофии печени: эхогенность; размеры печени; измерение столба затухания эхосигнала (мм) — при выключенном сигнале усиления по глубине; истончение и фрагментация линии диафрагмы.

циональное). На сегодняшний день в плаценте открыто около 4 тысяч белков, значительную массу которых составляют факторы роста. Это многообразие позволяет надеяться, что Лаеннек может оказаться препаратом № 1 в лечении коморбидной патологии.

Рассматривая фармакологические свойства Лаеннека как печеночного протектора, следует отметить, что он:

- стимулирует регенерацию печени;
- обладает липотропной активностью (уменьшение общего содержания липидов и холестерина в печени);
- оказывает влияние на тканевое дыхание (за счет повышения активности дегидрогеназы янтарной кислоты);
- подавляет развитие фиброза (замедление и обратное развитие фиброза печени и не только);
- обладает противовоспалительным действием (и обезболивающим эффектом в связи с этим);
- обладает противоаллергическим действием;
- восстанавливает апоптоз (борьба с замедлением старения, омоложение).

Кроме вышеназванных эффектов, он восстанавливает миелиновую оболочку нерва, восстанавливая его функциональную активность; восстанавливает чувствительность периферических клеток к инсулину; имея в своем составе трансформирующий фактор роста, участвует в реакциях бласт-трансформации (лимфоциты), восстанавливает функциональную активность иммунцитов.

Были приведены и обсуждены результаты предрегистрационных и пострегистрационных исследований.

**I. Предрегистрационные исследования** были проведены на кафедре гастроэнтерологии (зав. — проф. О. Н. Минушкин) и кафедре гастроэнтерологии института усовершенствования М.О. (зав. — проф. А. В. Калинин).

Изучено 60 больных, страдавших стеатогепатитами (алкогольным и неалкогольным), преобладали мужчины в соотношении 2: 1, возраст 16–66 лет.

Критерии включения: повышение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина в два и более раза; динамика стеатоза оценивалась по данным УЗИ (столб затухания эхо-сигнала). Лаеннек вводился внутривенно капельно (по 4 мл в сутки) на протяжении двух недель. Оценивались клиническая, биохимическая эффективность, динамика стеатоза по УЗИ (исходно, по окончании лечения), переносимость и безопасность применения препарата. Ультразвуковые параметры жировой дистрофии печени (ЖДП) и «столб затухания» — как главный параметр динамики ЖДП.

Результаты лечения представлены в табл. 1, 2, 3.

Из представленных данных видно, что препарат (при двухнедельном лечении больных со стеатогепатитами) показал хороший и отличный результат у 89,8% больных при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов [1].

**II. Пострегистрационные исследования** были проведены (1-я, 2-я, 3-я группы) на кафедре гастроэнтероло-

гии [2], а также в Институте физиологии имени П. К. Анохина (4-я группа) [3]. Пятая группа — это больные с атопическим дерматитом, которым было проведено лечение Лаеннеком в Институте иммунологии ФМБА под руководством проф. Е. С. Феденко.

*А) первая группа* — 50 больных хроническим активным гепатитом С, у которых противовирусная терапия не приводила к элиминации вируса и нормализации трансаминаз: 45 мужчин, 5 женщин (возраст от 32 до 58 лет), продолжительность болезни от 3 до 6 лет.

Лечение: сочетание интерферона с верорибавирином в принятых дозах (шесть месяцев терапии — вирус сохранился, трансаминазы сохранили исходные позиции). Для преодоления резистентности к лечению был назначен Лаеннек 2 мл три раза в неделю внутримышечно (три месяца) с эффектом. Общая продолжительность лечения составила 14 месяцев. Резистентность к лечению была преодолена.

У четырех больных эффекта получить не удалось (8%).

*Б) вторая группа* — 50 больных гепатитом В и С, сог ВС; В, ТТV.

Проводилась противовирусная терапия: сочетание интерферона с рибавирином. Лечение (введение интерферона) сопровождалось высокой температурой, мышечной слабостью, головной болью, гематологическими осложнениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

Лаеннек был выбран в данной ситуации в связи с противовирусным, иммуномоделирующим эффектами и фактором роста колоний. Препарат вводили по 4 мл внутривенно капельно два раза в неделю № 10 на курс. Удалось преодолеть гематологические осложнения и продолжить противовирусное лечение, купировать лихорадку после введения интерферона и уменьшить мышечную слабость.

Переносимость введения интерферона улучшилась, и терапия была доведена до логического завершения.

*В) третья группа* — 55 больных ХГ (различной этиологии: гепатит В, С как исход СГ при неалкогольной жировой дистрофии печени) в стадии цирроза печени. Все больные имели

железо- или  $B_{12}$ -дефицитную анемию, резистентную к лечению факторами дефицита (препаратам железа, витамину  $B_{12}$  и фолиевой кислоте).

Анемия расценивалась как легкой степени у 15 больных, как среднетяжелая и тяжелая — у 40 больных.

Для преодоления резистентности анемии был назначен Лаеннек в сочетании с железом и витамином  $B_{12}$  (в адекватных анемии дозах). Лаеннек вводили по 4 мл, всего три введения на курс через день. Ретикулоцитарный криз был зарегистрирован на 10-й день у 48 больных, на 15-й день — у 7 больных. Повышенный уровень ретикулоцитов сохранялся на протяжении 1–2 месяцев. Положительная динамика НВ, эритроцитов, СОЭ фиксировалась в течение двух месяцев. Фиксировалась также положительная динамика АСТ, АЛТ, ЩФ и билирубина.

Основным компонентом препарата «Лаеннек», с которым мы связываем эффект, был эритропоэтин.

*Г) четвертая группа* — Институт физиологии имени П. К. Анохина (директор — акад. РАМН К. В. Судakov). Проведено изучение влияния препарата «Лаеннек» на вегетативные отношения у 60 пациентов с синдромом хронической усталости (СХУ), в основе развития которого лежало физическое переутомление, которое приводит к изменению взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов ВНС, что фиксировалось в нарушении деятельности ССС (нарушение ритма и проводимости). При этом было показано, что очень важен исходный тонус ВНС (нормотоники, симпатикотоники). Эффект влияния Лаеннека зависел от исходной позиции. В конечном результате происходили нормализация взаимоотношений ВНС и купирование СХУ.

Был сделан вывод: что Лаеннек может быть использован в реабилитации больных с СХУ [2]. Эта часть исследований позволила сделать следующие выводы.

1. Являясь печеночным протектором, Лаеннек может быть использован при острых и хронических воспалительных и метаболических болезнях печени (эффективность лечения составила 92 %).

**Таблица 1**  
Результаты исследования: жалобы больных и их динамика к концу лечения

| Жалобы (симптомы)                                 | Абсолютное число больных |               |
|---------------------------------------------------|--------------------------|---------------|
|                                                   | До лечения               | После лечения |
| Боли, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье | 38                       | 3             |
| Общая слабость                                    | 40                       | 2             |
| Повышенная утомляемость                           | 26                       | 4             |
| Тошнота                                           | 10                       | –             |
| Изжога                                            | 10                       | –             |
| Отрыжка                                           | 10                       | –             |
| Снижение аппетита                                 | 11                       | –             |
| Учащенный стул                                    | 5                        | 1             |
| Метеоризм                                         | 15                       | –             |
| Боли по ходу толстой кишки                        | 9                        | 2             |
| Столб затухания (мм)                              | 53,6 ± 5,4               | 37,8 ± 4,9    |

**Таблица 2**  
Результаты лечения: динамика биохимических показателей до и после лечения Лаеннеком (центр № 1 — неалкогольный стеатогепатит)

| Показатели         | Норма   | До лечения   | После лечения |
|--------------------|---------|--------------|---------------|
| АлАт (МЕ)          | 7–40    | 59,8 ± 9,7   | 40,6 ± 8,0    |
| АсАт (МЕ)          | 11–37   | 39,7 ± 9,9   | 35,3 ± 8,6    |
| ГГТп (МЕ)          | 11–50   | 129,5 ± 10,3 | 74,9 ± 6,4*   |
| ЩФ (МЕ)            | 100–290 | 84,3 ± 5,3   | 85,0 ± 4,2    |
| Билирубин (моль/л) | До 21   | 12,3 ± 0,9   | 10,3 ± 0,6    |
| Холестерин (мг/л)  | 120–200 | 264,7 ± 25,7 | 201,0 ± 12,8  |

Примечание: \* — разница достоверна по сравнению с исходным уровнем.

**Таблица 3**  
Результаты лечения: динамика биохимических показателей до и после лечения Лаеннеком (центр № 2 — алкогольный стеатогепатит)

| Показатели         | Норма   | До лечения   | После лечения |
|--------------------|---------|--------------|---------------|
| АлАт (МЕ)          | 7–40    | 123,9 ± 89,4 | 55,9 ± 23,7*  |
| АсАт (МЕ)          | 11–37   | 108,7 ± 78,8 | 42,7 ± 26,6*  |
| ГГТп (МЕ)          | 11–50   | 180 ± 68,3   | 67,1 ± 15,5*  |
| ЩФ (МЕ)            | 100–290 | 220,3 ± 10,7 | 162,6 ± 9,6   |
| Билирубин (моль/л) | До 21   | 18,0 ± 6,1   | 15,2 ± 2,6    |
| Холестерин (мг/л)  | 120–200 | 5,5 ± 1,0    | 5,3 ± 0,6     |

Примечание: \* — разница достоверна по сравнению с исходным уровнем.

- Лаеннек может быть использован для преодоления резистентности к противовирусному лечению больных вирусными гепатитами (острыми и хроническими).
- Лаеннек может быть использован для уменьшения тяжести реакций на введение интерферона.
- Лаеннек может быть использован для лечения развившихся гемато-

логических реакций (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), что позволяет преодолеть эти осложнения и продолжить противовирусное лечение.

- Лаеннек может быть использован у больных с ХЗП и дефицитными формами анемий (железо- и  $B_{12}$ -), резистентными к факторам дефицита (для преодоления резистентности).

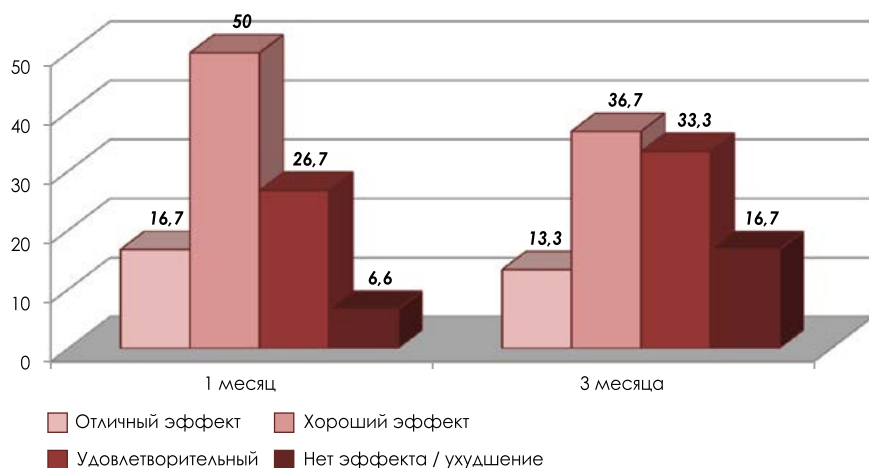


График 1. Эффективность терапии препаратом «Лаеннек» у больных АД по общему клиническому впечатлению.

Д) пятую группу составили 187 больных, получавших лечение Лаеннеком, с atopическим дерматитом и герпес-вирусной инфекцией (Институт иммунологии ФМБА). Основанием к этому исследованию явилось то, что Лаеннек стимулирует гуморальный иммунный ответ и повышает функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров.

Лечение Лаеннеком получили 187 больных с atopическим дерматитом средне-тяжелого и тяжелого течения. Базовый курс лечения составил: Лаеннек 10 мл внутривенно капельно на 250 мл физиологического раствора и аллерген-специфической терапии. Интервалы введения Лаеннека составили два дня. В настоящем исследовании изучили 60 больных, которые были разделены на две группы: первую (30 больных), которые получали стандартную терапию и Лаеннек; вторую (30 больных), которые получали только стандартную терапию. Лечение носило сравнительный характер.

Эффективность лечения представлена на граф. 1.

Лаеннек приводит к клинической ремиссии АД в течение трех месяцев у 83,3 % пациентов.

В резюме по этой части исследования было отмечено, что у больных, получавших Лаеннек, наступает:

- быстрый регресс обострения заболевания;
- уменьшение частоты и тяжести последующих рецидивов;

- снижение содержания эозинофилов;
- снижение уровня IgE;
- снижение индексов IGA и SCORAD в 1,5–2,0 и более раза;
- отказ от приема ТГКС, антигистаминных препаратов (после 4–5 инъекции — 45 %, в конце курса терапии — более 80 %);
- уменьшение субъективных жалоб.

Это позволило сделать заключение, что включение в схему лечения препарата «Лаеннек» в большинстве случаев позволяет отменить СГКС (системные глюкокортикостероиды) и циклоспорин, существенно уменьшить потребность в ТГКС, быстрее достигнуть ремиссии заболевания и провести АСИТ причинно-значимыми аллергенами. В некоторых случаях проведение повторных лечебных курсов Лаеннек-терапии в год приводит к стойкой ремиссии заболевания и существенному улучшению качества жизни больных, которые возвращаются к активному труду.

Общее заключение по этому разделу исследований позволяет отметить, что в РФ зарегистрирован и используется препарат, который не только протектирует печеночную патологию, но и может быть использован в лечении коморбидной патологии за счет того, что в его состав входят факторы, влияющие на патогенез многих заболеваний (как функциональных, так и органических).

**III.** Оценке эффективности лечения хронической печеночно-клеточной недостаточности препаратом

Лаеннек было посвящено выступление проф. В. Г. Радченко (СЗГМУ имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург). В сообщении дается определение печеночной недостаточности, которая квалифицируется как состояние, характеризующееся стойким снижением или полным выпадением одной, нескольких или всех функций печени, приводящих к нарушению жизнедеятельности организма в целом.

Приводятся стадии печеночной недостаточности:

- *I стадия* (компенсированная) — функциональные возможности печени сохранены. Характеризуется появлением диспепсических расстройств, слабовыраженной интоксикации;
- *II стадия* (декомпенсированная) — печень лишь частично выполняет свои функции, наблюдается нарастание диспепсических расстройств, интоксикации, симптомов поражения нервной системы в виде торможения, потери памяти, нарушения координации движения, появляется печеночный запах изо рта, возможны кратковременные потери памяти;
- *III стадия* (терминальная) — значительное снижение функциональных возможностей печени. Проявляется развитием синдромов холестаза, портальной гипертензии, нарушением свертывания крови, энцефалопатией;
- *IV стадия* (печеночная кома) — печень полностью не функционирует. Наблюдается отек головного мозга, потеря сознания, снижение рефлексов, полиорганная недостаточность.

Приводятся и ведущие синдромы, характеризующие выраженность патологии печени:

- синдром цитолиза: повышение АЛТ, АСТ, альдолазы, ЛДГ, билирубина, витамина В<sub>12</sub> и железа;
- синдром холестаза: повышение уровня щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы, 5-нуклеотидазы, холестерина, фосфолипидов,

- липопротеидов низкой и очень низкой плотности, снижение продукции желчных кислот;
- синдром печеночно-клеточной недостаточности: снижение количества общего белка, альбумина и его функций, протромбина, холестерина, II, V, VII факторов свертываемости крови. Повышение активности холинэстеразы;
  - иммуно-воспалительный синдром: увеличение уровня иммуноглобулинов классов A, M, G, тимоловой пробы, сулемовой пробы и пробы Вельтмана;
  - синдром портальной гипертензии и гиперспленизма, который имеют прямое отношение к диагностике, выбору лечения и его интенсивности. Предложен алгоритм диагностики хронической печеночной недостаточности:
  - исследования крови (клинический анализ крови, факторы коагуляции крови, биохимия крови: глюкоза, калий, креатинин, мочевины, билирубин, альбумин, АсАТ, АлАТ, ГГТП, амилаза, электролиты, определение сывороточных маркеров вирусов гепатита, определение содержания меди, церуллоплазмينا, железа, ферритина в сыворотке крови, оценка содержания меди в суточной моче, определение содержания парацетамола и других препаратов в крови по показаниям, посев крови даже при отсутствии гипертермии),
  - рентгенография грудной клетки,
  - УЗИ печени и поджелудочной железы,
  - доплеровское исследование печеночных вен (при подозрении на синдром Бадда-Киари),
  - ЭЭГ в динамике,
  - исследование прямой кишки (для выявления мелены),
  - бактериологические исследования мочи, крови и гноя (если имеется),
  - исследование асцитической жидкости для определения микрофлоры с окраской по Граму,
  - определение содержания альфа-фетопротеина.

После того как диагноз хронической печеночной недостаточности состоялся, приступают к лечению.

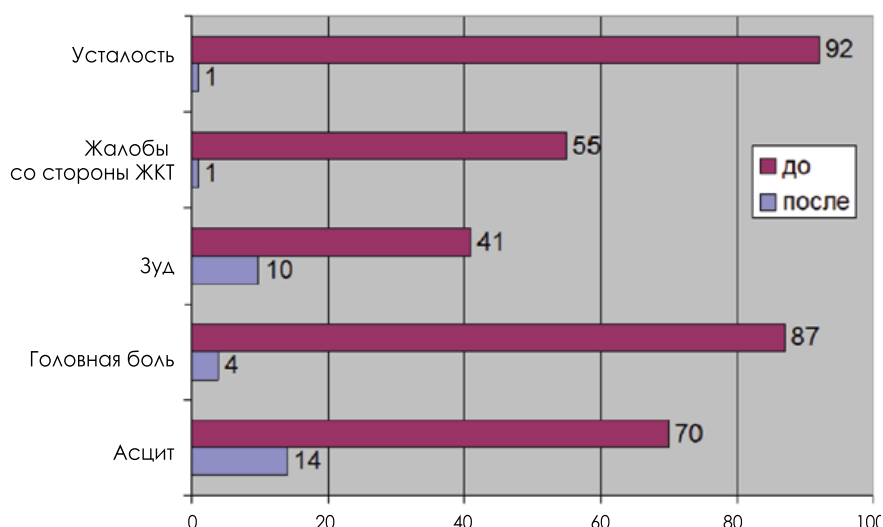


График 2. Динамика клинических проявлений у больных с печеночной энцелопатией на фоне приема Лаеннека.

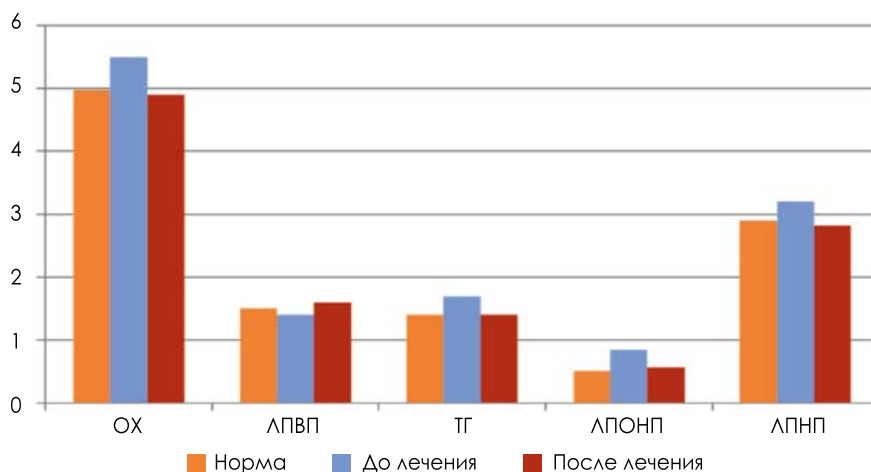


График 3. Динамика показателей липидного обмена у больных хроническими заболеваниями печени с проявлением печеночной недостаточности на фоне лечения Лаеннеком.

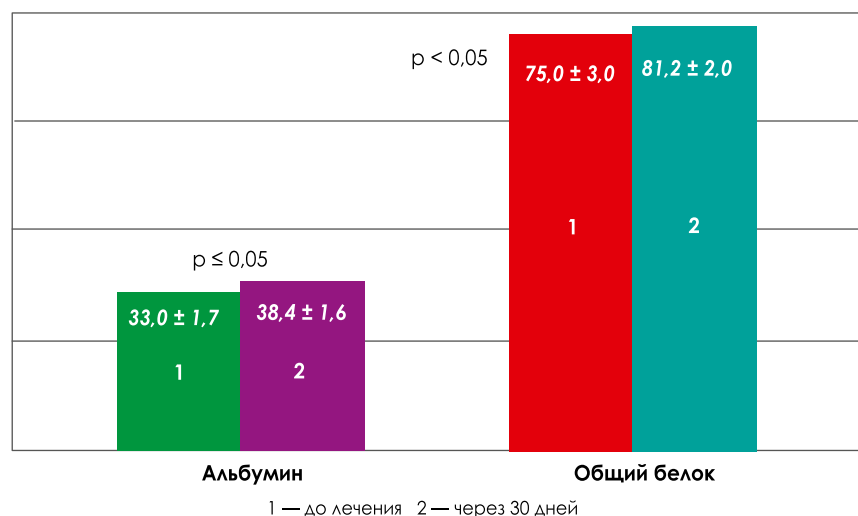


График 4. Биохимические показатели крови на фоне лечения Лаеннеком.

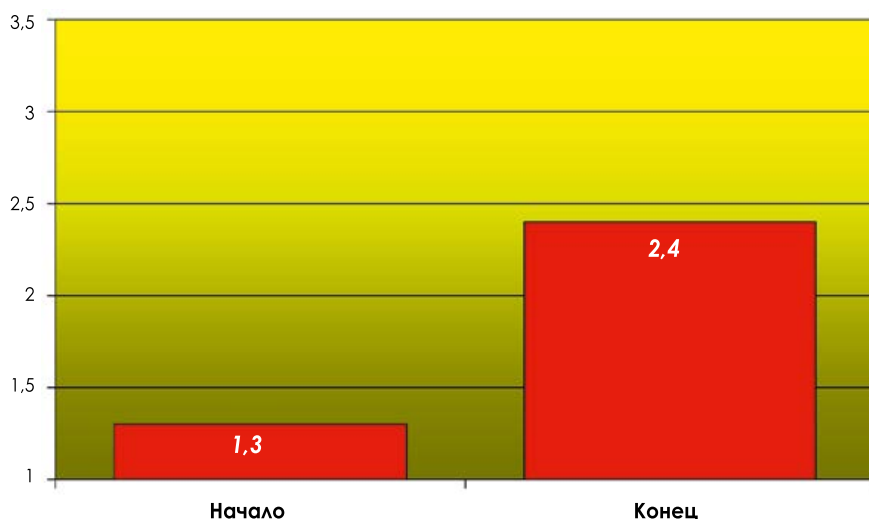


График 5. Изменение индекса Фишера аминокрамм плазмы крови у больных ХАГ на фоне лечения Лаеннеком.

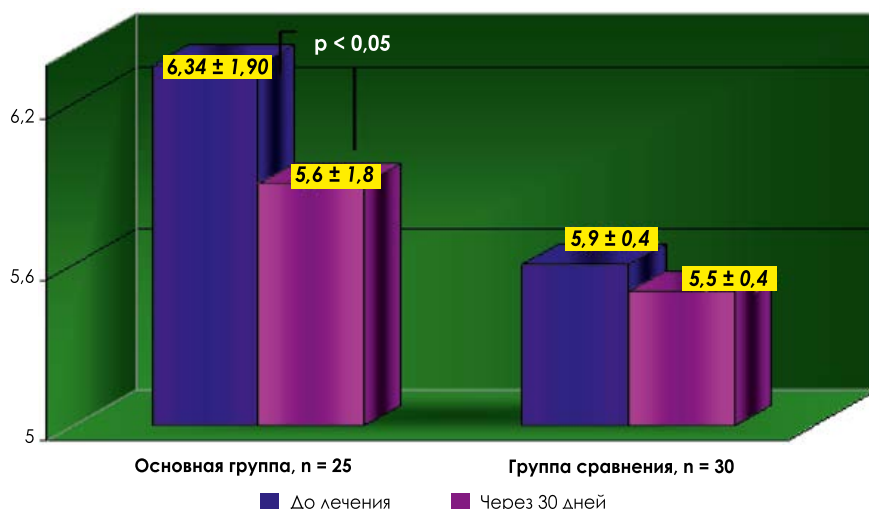


График 6. Изменение мочевины в крови у больных ХАГ на фоне лечения Лаеннеком.

Таблица 4  
Оценка общей эффективности лечения Лаеннеком

| Эффективность      | Абсолютное количество больных (%) |
|--------------------|-----------------------------------|
| Плохая             | 1 (2,5%)                          |
| Удовлетворительная | 2 (5,1%)                          |
| Хорошая            | 16 (41,0%)                        |
| Отличная           | 20 (51,2%)                        |

Основные принципы лечения хронической печеночно-клеточной недостаточности:

- устранение причины прогрессирования заболевания;
- проведение симптоматической терапии;
- профилактика и лечение осложнений болезни;
- соблюдение безбелковой диеты;
- очистка кишечника;
- коррекция уровня глюкозы, электролитов и других обменных и биохимических показателей;
- основными медикаментами являются лактулоза, антибиотики широкого спектра, аминокислоты, препараты калия, витамины групп В, С, РР, гепатопротекторы;
- трансплантация печени.

Для оценки эффективности Лаеннека была набрана группа больных (основная — 25 человек и контрольная — 30 больных). Преобладали мужчины в возрасте 30–60 лет. Критерием исключения явились:

- алкогольная и наркотическая зависимость;
- возраст менее 30 и более 60 лет;
- наличие тяжелых сопутствующих психоневрологических заболеваний;
- сахарный диабет;
- наличие вирусов гепатита В, С, Д;
- болезнь Коновалова-Вильсона;
- опухоль печени;
- желчекаменная болезнь;
- ГЭРБ;
- язвенная болезнь;
- индивидуальная непереносимость препарата.

Больные основной группы получали Лаеннек в суточной дозе 4 мл три раза в неделю на курс 15–20 инъекций. Результаты лечения приведены на граф. 1–5.

Оценка общей эффективности лечения Лаеннеком представлена в табл. 4.

Общее заключение по использованию препарата «Лаеннек» у больных хронической печеночной недостаточностью сводится к следующему:

- применение Лаеннека по 4 мл через день в течение месяца способствует исчезновению болевого синдрома в правом подреберье, вздутия живота, астенического синдрома, проявлений печеночно-клеточной недостаточности;
- препарат нормализует количество лейкоцитов и тромбоцитов, показатели цитолитического, холестатического, воспалительного синдромов, белково-синтетической функции печени, а также показатели обмена железа;
- Лаеннек нейтрализует перекисные радикалы, повышает активность ферментного и субстратного звеньев антиоксидантной защиты, уменьшает активность провоспалительных цитокинов и, таким образом, нормализует воспалительный, некробиотический, фибротический процессы в печени;

- эффективность препарата подтверждается положительной ультразвуковой динамикой структуры печени и желчевыводящих путей;
- переносимость препарата была хорошей.

**IV.** Проф. В. А. Максимов представил результаты лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом препаратом «Лаеннек».

Посылкой к настоящему исследованию явилось то, что основным патогенетическим механизмом развития ПХЭС являются большие, чем в норме, потери желчи. Так как исправить вновь возникшие анатомо-функциональные взаимоотношения невозможно, единственно приемлемым способом лечения является стимуляция продукции желчи, что может привести к восстановлению нарушенного взаимоотношения билиарной системы и работы сфинктеров. В связи с этим была изучена группа больных, в разные сроки перенесших холецистэктомию: 27 больных (от 30 до 60 лет), преобладали женщины (1 : 2). Исключение составили больные, страдавшие патологией печени и имеющие желчную соматическую патологию в стадии декомпенсации. Больным проводилась монотерапия Лаеннеком в дозе 4 мл на введение, препарат вводили внутримышечно два раза в неделю, восемь введений на курс лечения. Дисфункция сфинктера Одди изучалась ультразвуковым исследованием (устанавливался тип дисфункции: гипертонический, гипотонический), биохимические показатели (АЛТ, АСТ, ЩФЩ, ГТТП исходно и после лечения, оценивались клинические проявления).

#### Результаты лечения

Клинические проявления (и боли, в частности) были купированы к концу второй недели лечения. Эффект последствий сохранялся четыре недели, затем наступал возврат болевых ощущений в меньшей степени выраженности. Это свидетельствует о том, что в последующем необходим поддерживающий вариант лечения. Динамика биохимических показателей представлена на граф. 12.

Динамика компонентов печеночной желчи (по часовому дебету) представлена в табл. 5.

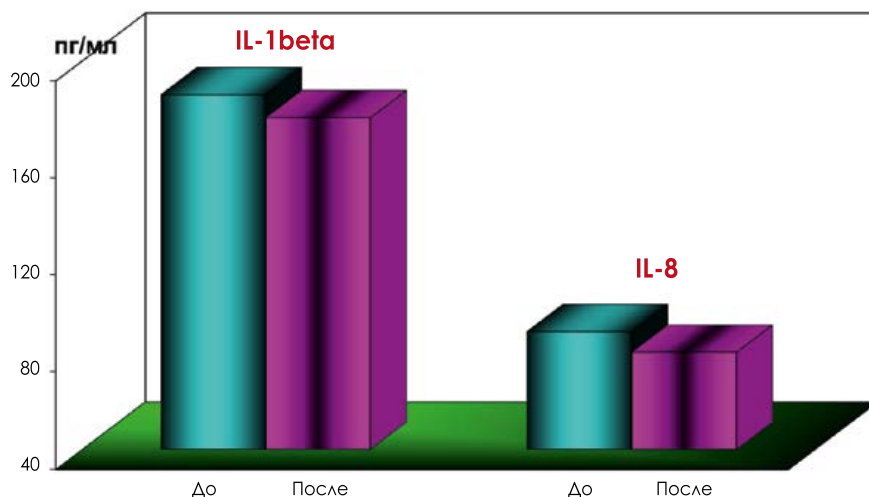


График 7. Лаеннек в лечении печеночной энцефалопатии. Показатели динамики в сыворотке IL-1β, IL-8.

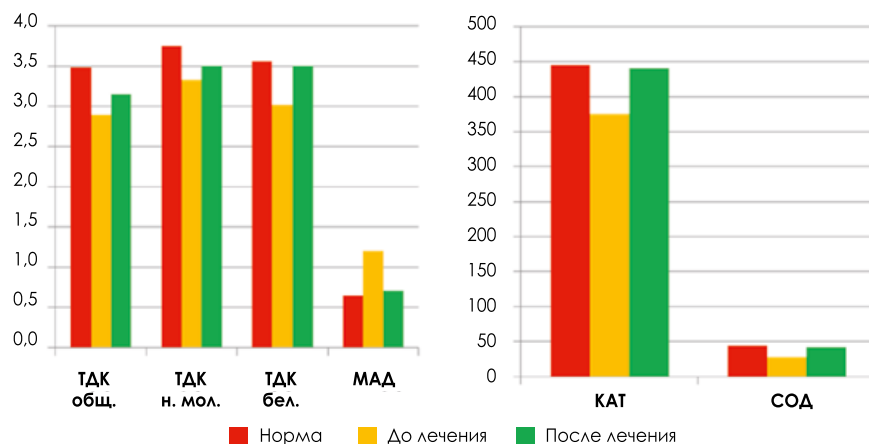


График 8. Динамика показателей активности ферментного и субстратного звена антиоксидантной системы у исследуемых больных на фоне применения Лаеннека.

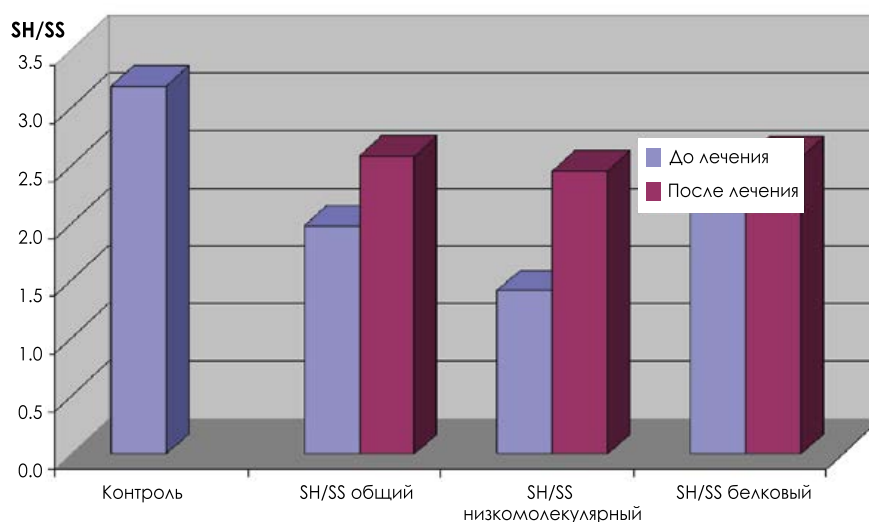


График 9. Влияние Лаеннека на показатели SH/SS у больных неалкогольным стеатогепатитом.

На основании представленных данных были сделаны следующие выводы:

- Лаеннек положительно влияет на моторику билиардного тракта и сфинктерного аппарата;

- этот эффект в первую очередь связан с положительным влиянием на клетки печени, что приводит к стимуляции синтеза желчи с восстановлением ее основных компонентов.

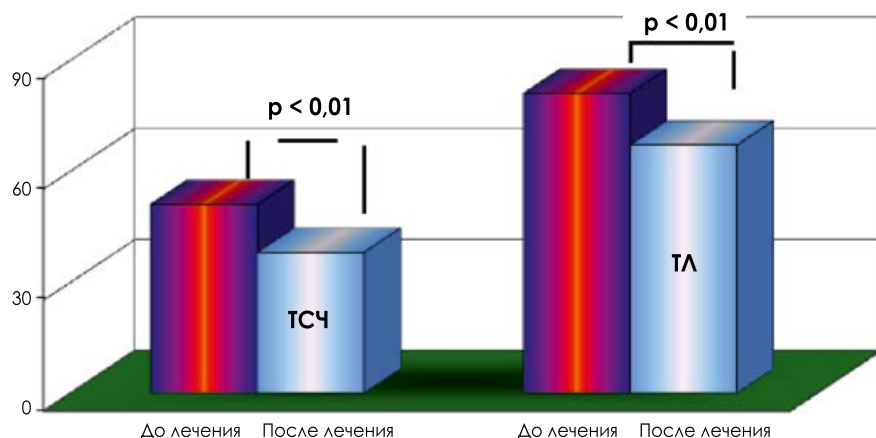


График 10. Психометрическое обследование на фоне лечения больных ХАГ Лаеннеком.

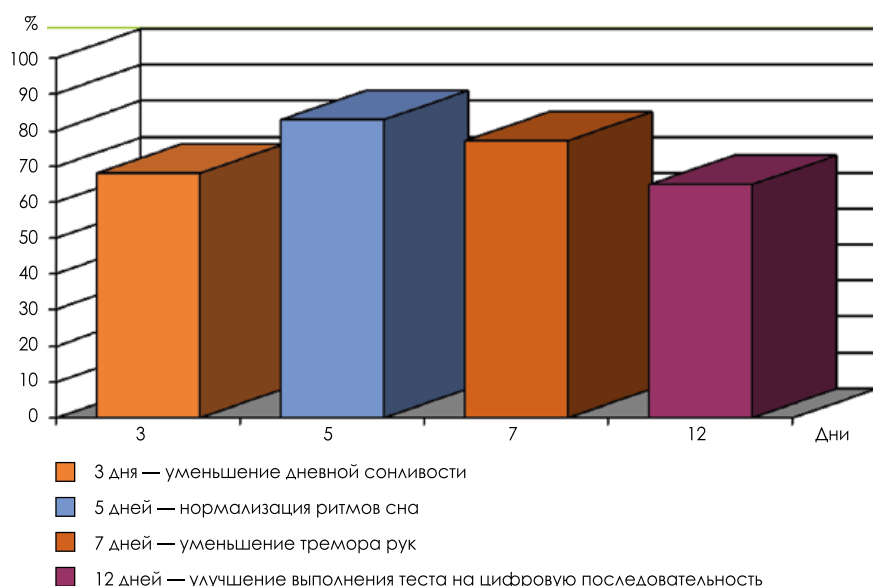


График 11. Эффективность Лаеннека в лечении печеночной энцефалопатии.

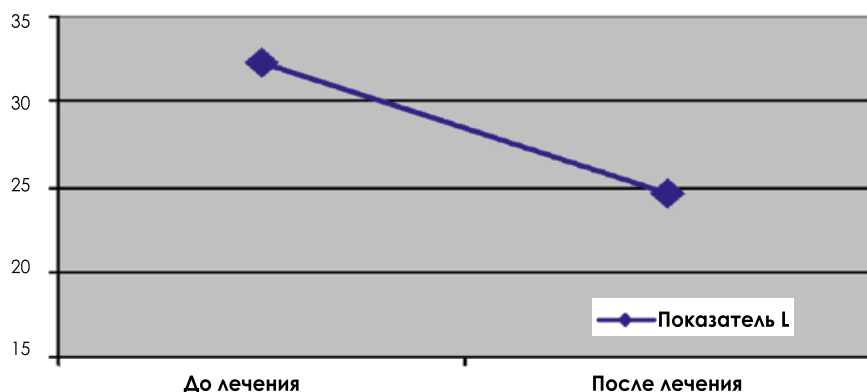


График 12. Динамика экзогенности (показатель L) по данным УЗИ до и после лечения Лаеннеком.

И. Пятым участником круглого стола был проф. А.И. Пальцев (г. Новосибирск), который представил материалы по больным, страдающим разными формам хронической патологии печени (стеатогепатиты, хронический гепатит С, хронические гепатиты в стадии цирроза печени) в сочетании с разными формами описторхозной инфекции. Основным клиническим симптомом был симптом астении (фиксируемый у 100 % больных, в формировании которого участвовали обе патологии). Больные получали комплексную терапию: противовирусную у больных с вирусными гепатитами и противогельминтную терапию. Больные были разделены на две подгруппы (вторая кроме основного лечения получала Лаеннек по 1 мл внутривенно капельно три раза в неделю, на курс 10 введений). Контрольная группа получала только базисное лечение. Сравнительное исследование показало, что введение Лаеннека в комплексное лечение больных с коморбидной патологией заметно ускоряет эффективность (по купированию клинического симптомокомплекса: боли, астении, биохимического цитолиза и холестаза). Препарат хорошо переносился, побочные эффекты не зарегистрированы.

### Общее заключение

Как печеночный протектор, Лаеннек весьма эффективен в лечении различных (острых и хронических) заболеваний печени. Общая эффективность, по данным разных авторов, составляет от 83 до 92 %. В условиях неэффективности (или недостаточной эффективности) противовирусной терапии его введение в комплекс лечения позволяет преодолеть резистентность к лечению, улучшить его результаты. Имея в своем составе различные факторы роста, препарат может с успехом использоваться в лечении коморбидной патологии (настоящие данные, представленные участниками круглого стола, подтверждают это).

Таблица 5

Часовой дебит компонентов печеночной желчи у больных перенесших холецистэктомию на фоне лечения Лаеннеком ( $M \pm m$ )

| Компоненты                              | До лечения          | Норма              | После лечения     |            |
|-----------------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|------------|
| Часовое напряжение печеночной желчи     | 97,100 $\pm$ 11,400 | 78,000 $\pm$ 7,000 | 113,3 $\pm$ 9,7   | $p > 0,05$ |
| Холевая кислота (n = 11)                | 0,220 $\pm$ 0,030   | 0,300 $\pm$ 0,030  | 0,37 $\pm$ 0,03   | $p < 0,01$ |
| Холестерин (n = 11)                     | 0,240 $\pm$ 0,030   | 0,190 $\pm$ 0,030  | 0,33 $\pm$ 0,04   | $p > 0,05$ |
| Холато-холестериновый коэффициент       | 0,097 $\pm$ 0,010   | 2,000 $\pm$ 0,200  | 0,13 $\pm$ 0,01   | $p < 0,05$ |
| Билирубин (n = 11)                      | 0,078 $\pm$ 0,009   | 0,220 $\pm$ 0,005  | 0,096 $\pm$ 0,009 | $p > 0,05$ |
| Фосфолипиды (n = 11)                    | 0,024 $\pm$ 0,004   | 0,220 $\pm$ 0,005  | 0,046 $\pm$ 0,005 | $p < 0,01$ |
| Фосфолипидно-холестериновый коэффициент | 0,010 $\pm$ 0,001   | 0,190 $\pm$ 0,050  | 0,017 $\pm$ 0,002 | $p < 0,01$ |
| Кальций (n = 11)                        | 0,120 $\pm$ 0,016   | 0,100 $\pm$ 0,012  | 0,130 $\pm$ 0,016 | $p > 0,05$ |
| Силовые кислоты (n = 11)                | 6,900 $\pm$ 0,800   | 6,200 $\pm$ 0,700  | 8,100 $\pm$ 0,700 | $p > 0,05$ |

## Список литературы

1. Минушкин О. Н., Калинин А. В., Масловский Л. В. и др. Лаеннек — опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных изменений ткани печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии № 2, 2005, стр. 27–30.
2. Минушкин О. Н. и др. Патология печени и место Лаеннека в лечении. Учебно-методическое пособие для врачей терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, преподавателей высших учебных заведений. Москва, 2017. 23 с.
3. Дудник Е. Н., Судаков К. В. и др. Индивидуальные изменения деятельности сердца на однотипные физические воздействия у лиц с разным тонусом ВНС. Вестник РАМН, 2007. № 3. С. 39–43.

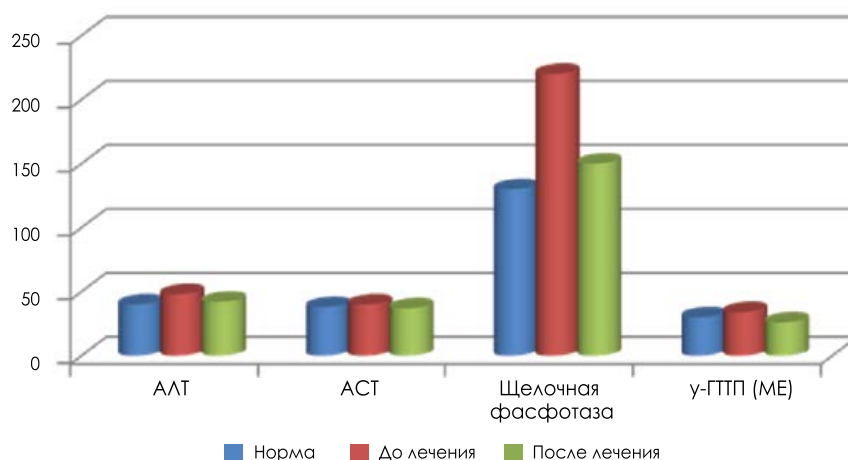


График 13. Динамика биохимических показателей.

## Применяющие гомеопатию более осведомлены в медицинских вопросах и более склонны к здоровому образу жизни

Вести здоровый образ жизни больше склонны те, кто знают о гомеопатии и имеют опыт личного или семейного ее применения (67 %), чем население в целом (61 %). За прошедший год индекс восприятия эффективности этого метода лечения вырос на 10 пунктов. Таковы данные исследования «Индекс «БУ-АРОН: знания и практики россиян в области здорового образа жизни», представленного фармацевтической компанией «БУАРОН» и Всероссийским центром изучения общественного мнения (ВЦИОМ).

Как показало исследование, большинство опрошенных россиян (61 %) говорят, что ведут здоровый образ жизни, относя к его обязательным признакам отказ от курения (73 %), пешеходные прогулки (69 %), сон более семи часов (59 %), ограничение алкоголя (58 %). Хороший статус здоровья (не более трех эпизодов болезни в год) был продемонстрирован в возрастной группе 25–34 лет (64 %), а также среди активных потребителей гомеопатических препаратов (63 %).

По данным опроса ВЦИОМ 2018 года, с понятием «гомеопатический метод лечения» знакомы три четверти россиян (74 %), каждый четвертый (25 %) применял его лично. Среди информированных о гомеопатии 38 % имеют личный или семейный опыт применения, из них 58 % оценивают эффективность гомеопатических препаратов положительно. Эти показатели практически не изменились по сравнению с прошлым годом. Но индекс воспринимаемой эффективности гомеопатического лечения за прошедший год вырос с 7 до 17 пунктов.

В результате опроса также было выявлено, что частота использования гомеопатических лекарственных средств связана с уровнем медицинской грамотности населения. Так, 44 % респондентов в группе с высокой информированностью о здоровье применяют гомеопатию лично или в семье, а среди имеющих нулевую информированность — только 16 %. Активные приверженцы гомеопатии более осведомлены и относительно других методов лечения: например, про обычные лекарства знают 87 %. Этот показатель составляет 67 % в группе тех, кто ничего про гомеопатию не знает.

Как показало исследование, на сегодняшний день при выборе способа лечения или лекарства 71 % опрошенных готовы обратиться к врачу, 29 % будут руководствоваться собственным опытом, но 12 % станут действовать самостоятельно на основании информации, полученной из интернета и книг.



Е.Ю. Еремина



О.А. Строкова

## Хронический алкогольный панкреатит: фокус на состояние кишечного пищеварения

**Е.Ю. Еремина**, д.м.н. проф., зав. кафедрой, гл. гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Мордовия, заслуженный врач Республики Мордовия

**О.А. Строкова**, к.м.н., доцент

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

### *Chronic alcoholic pancreatitis: focus on state of intestinal digestion*

E. Yu. Eryomina, O. A. Strokovaya

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

#### Резюме

В статье приводятся данные о состоянии полости и мембранного этапов кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом, нарушения которого служат дополнительным патогенетическим механизмом прогрессирования внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Цель исследования. Изучить состояние кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом. Материалы и методы. Состояние кишечного гидролиза изучено у 37 больных алкогольным ХП на основании исследований амилотической активности слюистой оболочки тонкой кишки (СОТК), определения активности ферментов мембранного этапа кишечного пищеварения, регуляторной функции кишечных ферментов и содержания белка в СОТК. У 30 больных изучена ультраструктура кишечного эпителия. Результаты и обсуждение. Отмечено, что у больных алкогольным ХП наблюдалось нарушение как полости, так и мембранного этапов кишечного пищеварения. Последнее ассоциировалось с низкой белковой обеспеченностью СОТК, ослаблением регуляторной функции кишечных ферментов. Морфологическим субстратом нарушенного кишечного пищеварения являлось поражение элементов щеточной каемки. Заключение. Нарушение как внутриполостного, так и мембранного этапов кишечного пищеварения может обуславливать развитие и прогрессирование симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных алкогольным ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, кишечные ферменты, пищеварение, ультраструктура, кишечный эпителий.

#### Summary

The article presents data on the state of intestinal digestion in patients with chronic alcoholic pancreatitis, whose disorders serve as an additional pathogenetic mechanism for the progression of exocrine pancreatic insufficiency in these patients. Aim of the study. To study the state of intestinal digestion in patients with chronic alcoholic pancreatitis. Materials and methods. The state of intestinal hydrolysis was studied in 37 patients with alcoholic pancreatitis based on studies of amylolytic activity of the small intestine mucosa, the activity of enzymes in the membrane stage of intestinal digestion, the regulatory function of intestinal enzymes and the protein content in small intestine mucosa. In 30 patients, the ultrastructure of the intestinal epithelium was studied. Results and discussion. It was noted that in patients with alcoholic pancreatitis there was a violation of both cavity and membrane stages of intestinal digestion. The latter was associated with low protein supply of small intestine mucosa, weakening of the regulatory function of intestinal enzymes. The morphological substrate of the disturbed intestinal digestion was the destruction of the brush border elements. Conclusion. Disorder of intracavity and membrane stages of intestinal digestion can cause the development and progression of symptoms of exocrine pancreatic insufficiency in patients with alcoholic pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, intestinal enzymes, digestion, ultrastructure, the intestinal epithelium.

Хронический панкреатит (ХП) — хроническое прогрессирующее заболевание поджелудочной железы (ПЖ) преимущественно воспалительной природы, характеризующееся развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, ведущее к развитию фиброза, внешне- и внутрисекреторной ее недостаточности [1, 2].

Данные эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных панкреатитом, причем сред-

ний возраст с момента установления диагноза существенно помолодел [3]. Это может быть объяснено ухудшением экологической обстановки, увеличением потребления алкоголя, в том числе низкокачественного, снижением качества питания и общего уровня жизни населения, улучшением методов диагностики.

В настоящее время алкоголь признан доказанной причиной развития ХП [2]. Злоупотребление алкоголем провоцирует развитие и обострение ХП более чем в 60–80% случаев [4–6].

Известно, что клетки поджелудочной железы наиболее чувствительны к спиртным напиткам, чем клетки печени [7].

Алкогольный ХП чаще отмечается у мужчин, систематически злоупотребляющих алкоголем (60–80 мл в сутки в пересчете на чистый этанол) [8]. Причем длительность употребления алкоголя, а также тип и схема употребления алкогольных напитков не имеют существенного значения в развитии заболевания. Вместе с тем ХП развивается не более чем у 10%

лиц, злоупотребляющих алкоголем, что, безусловно, указывает на наличие дополнительных факторов [9, 10]. Усиливают токсический эффект этанола высококалорийная, богатая белком и жиром диета, дефицит витаминов и микроэлементов (медь, селен), табакокурение [2]. Последнее достоверно ускоряет прогрессирование и увеличивает смертность от ХП (уровень доказательности 1a) [11]. Повышают риск развития алкогольного панкреатита наличие анатомических особенностей ПЖ, мутации генов *PRSS1*, *SPINK1* и *CFTR*. У больных алкогольным ХП прослеживается четкая связь между генами фермента алкогольдегидрогеназы-3 и цитохромом P-450–2E1 [12, 13].

Выделяют несколько механизмов, обуславливающих развитие и прогрессирование алкогольного ХП. Прием алкоголя (этанола) вызывает спазм сфинктера Одди с последующим повышением давления в протоковой системе ПЖ, усиливает желудочную секрецию и избыточную ацидификацию содержимого двенадцатиперстной кишки. В то же время отмечается повышение содержания протеинов в панкреатическом соке при низкой выработке протоковыми клетками бикарбонатов. Тем самым создаются условия для формирования белковых преципитатов в мелких протоках железы (ранний признак алкогольного ХП), которые в последующем кальцифицируются (из-за дефицита pancreatic stone protein) и обтурируют панкреатические протоки. Это обуславливает нарастание внутрипротоковой гипертензии и попадание активных протеолитических ферментов в окружающую протоки ткань ПЖ [8]. Возникают воспаление, повреждение и аутолиз панкреоцитов с последующим замещением их фиброзной тканью.

Несомненно, алкоголь и его метаболиты оказывают прямое токсическое действие на ткань ПЖ, что сопровождается снижением активности фермента цитохром-С-оксидазы с последующим образованием свободных радикалов, ответственных за развитие некрозов и воспаления, фиброза, а также жировое перерождение ткани ПЖ. Одновременно под влиянием ал-

коголя (этанола) нарушается синтез фосфолипидов клеточных мембран и внутриорганный кровообращение в ПЖ, развиваются ишемия, гиперкоагуляционный синдром и депрессия фибринолитической активности крови.

В патогенезе алкогольного ХП особое место занимают активация калликреин-кининовой системы, протеазно-ингибиторный дисбаланс в ткани ПЖ, нарушения клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового спектра с преобладанием провоспалительных цитокинов и ослабление апоптоза [14].

Серьезную клиническую проблему для большинства больных алкогольным ХП представляют абдоминальный болевой синдром и синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ) [1]. Причем для больных алкогольным ХП характерны два типа боли. Тип А характеризуется короткими рецидивирующими приступами боли. Типу В свойственен длительный устойчивый болевой синдром с интенсивными болями. Однако возникновение, интенсивность и длительность боли могут отличаться непредсказуемостью, что объясняется главным образом степенью утраты функциональной ткани ПЖ, наблюдаемой у более чем 50 % лиц, злоупотребляющих алкогольными напитками [8].

Развитие ВСНПЖ связано с прогрессирующим уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы (в результате ее атрофии или фиброза), с нарушениями оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку, активации панкреатических ферментов в кишечнике (вследствие заклинивания дуоденального содержимого), моторики двенадцатиперстной кишки и др. Данный синдром у больных алкогольным ХП в большинстве случаев развивается рано (в течение 5–6 лет от начала заболевания).

Важным клинико-диагностическим признаком ВСНПЖ является наличие панкреатической стеатореи. Характерна полифекалия, кал становится кашицеобразным, зловонным, сероватого цвета с жирным блеском (сальный кал) и наличием непереваренной пищи.

Несмотря на несомненные успехи в изучении алкогольного ХП, некоторые аспекты развития и прогрессирования симптомов ВСНПЖ у больных алкогольным ХП остаются не до конца раскрытыми. В частности, требуют уточнения патогенетические механизмы расстройства кишечного пищеварения у данной категории больных, которые в большинстве случаев выступают на первый план, усугубляя имеющуюся симптоматику.

**Цель исследования:** изучить состояние кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом.

### Материалы и методы

В обследование включено 37 больных алкогольным ХП, проходивших обследование и лечение в медицинских учреждениях г. Саранска и подписавших информированное согласие на включение в исследование. Средний возраст обследованных составил  $36,2 \pm 1,8$  года, длительность ХП — от 2 до 12 лет (в среднем — 5,3 года). В контрольную группу вошли 14 здоровых людей в возрасте от 18 до 38 лет. Пациенты с язвенной болезнью, постинфекционным энтеритом, целиакией, воспалительными заболеваниями печени, кишечника и билиарной патологией в исследование не включались. Для выявления количества потребляемого больными алкоголя использовался опросник AUDIT-C, для определения алкогольной зависимости — SADD.

Минимальная продолжительность злоупотребления алкоголем к моменту появления первых клинических симптомов составила 2 года, максимальная — 24 года, средняя — 10 лет. Употреблялись различные виды алкогольных напитков, но преобладали водка (43 %) и крепленое вино (27 %). Максимальная суточная доза составила 1,3 л водки. Средний возраст больных к моменту появления первых симптомов панкреатита составил  $33,1 \pm 1,4$  года.

Всем больным выполнялись стандартные общеклинические и биохимические анализы, копрологическое исследование, определение эластазы-1 в кале; назначались ультразвуковое

**Таблица**  
**Показатели гидролитической функции тонкой кишки у больных хроническим**  
**алкогольным панкреатитом**

| Показатели                                                                       | Контрольная группа<br>(n = 14) | Больные алкогольным<br>ХП (n = 37) |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| <b>1. Амилолитическая активность тонкой кишки (мкг/мин./г)</b>                   |                                |                                    |
| Полостная $\alpha$ -амилаза                                                      | 15,4 $\pm$ 1,8                 | 8,6 $\pm$ 0,4*                     |
| Легкодесорбируемая фракция $\alpha$ -амилазы                                     | 12,3 $\pm$ 2,0                 | 9,2 $\pm$ 0,6                      |
| Среднедесорбируемая фракция $\alpha$ -амилазы                                    | 11,4 $\pm$ 1,3                 | 5,9 $\pm$ 0,4*                     |
| Труднодесорбируемая фракция $\alpha$ -амилазы                                    | 9,3 $\pm$ 1,6                  | 3,4 $\pm$ 0,3*                     |
| Мембраносвязанная $\gamma$ -амилаза                                              | 14,8 $\pm$ 1,9                 | 3,6 $\pm$ 0,4*                     |
| Сумма десорбируемых фракций $\alpha$ -амилазы                                    | 32,6 $\pm$ 2,5                 | 18,6 $\pm$ 1,1*                    |
| Амилолитическая активность в зоне мембранного пищеварения                        | 55,8 $\pm$ 3,6                 | 22,1 $\pm$ 1,6*                    |
| Адсорбционные свойства СОТК                                                      | 2,4 $\pm$ 0,7                  | 2,6 $\pm$ 0,3                      |
| Отношение активности общего мембранного пищеварения к полостному                 | 3,8 $\pm$ 0,9                  | 3,6 $\pm$ 0,9                      |
| Отношение собственно мембранного пищеварения к полостному                        | 1,0 $\pm$ 0,3                  | 0,4 $\pm$ 0,1                      |
| Общая амилолитическая активность СОТК                                            | 68,7 $\pm$ 4,1                 | 30,3 $\pm$ 2,8*                    |
| <b>2. Активность ферментов мембранного кишечного пищеварения (мкмоль/мин./г)</b> |                                |                                    |
| Аланинаминопептидаза                                                             | 23,8 $\pm$ 2,0                 | 10,4 $\pm$ 1,0*                    |
| Глицилвалиндипептидаза                                                           | 290,1 $\pm$ 35,6               | 163,1 $\pm$ 31,3*                  |
| Глицилфенилаланиндипептидаза                                                     | 264 $\pm$ 28,6                 | 183,7 $\pm$ 27,8*                  |
| Глициллейциндипептидаза                                                          | 365 $\pm$ 33,9                 | 174,4 $\pm$ 20,6*                  |
| Мальтаза                                                                         | 26,4 $\pm$ 2,8                 | 14,4 $\pm$ 1,9*                    |
| Сахараза                                                                         | 9,6 $\pm$ 1,4                  | 5,1 $\pm$ 0,5*                     |
| Щелочная фосфатаза                                                               | 9,3 $\pm$ 1,1                  | 6,7 $\pm$ 0,6*                     |
| Процент ингибирования щелочной фосфатазы в присутствии конкурентного ингибитора  | 37,4 $\pm$ 2,6                 | 66,1 $\pm$ 3,0*                    |

Примечания: СОТК — слизистая оболочка тонкой кишки, \* — достоверно ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

исследование поджелудочной железы, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей (с помощью аппаратов Aloka SSD-5500 и Aloka SSD-1400) и эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (проведено аппаратами Olympus GIF-V70 и Pentax FG-29W). У части больных ( $n = 5$ ) для уточнения диагноза проводились компьютерная томография (КТ) поджелудочной железы, мультиспиральная КТ и КТ с контрастированием.

Состояние кишечного гидролиза изучено на основании исследований амилолитической активности слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) — активности полостной или панкреатической  $\alpha$ -амилазы и ее адсорбированных на слизистой оболочке тонкой кишки фракций, а также определения активности собственно кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов: дисахаридаз ( $\gamma$ -амилазы, сахаразы, мальтазы);

щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы и дипептидаз (глициллейциндипептидазы; глицилвалиндипептидазы, глицилфенилаланиндипептидазы) в гомогенате СОТК. На примере изменения активности щелочной фосфатазы в присутствии конкурентного ингибитора трибутирина изучены регуляторные свойства кишечных ферментов. Содержание белка в гомогенате СОТК определялось методом О. Н. Lowry. Эти исследования были проведены в лаборатории физиологии питания Института физиологии им. И. П. Павлова РАН в г. Санкт-Петербурге под руководством профессора Н. М. Тимофеевой по методикам, разработанным сотрудниками лаборатории. Исследование биоптатов из начальных отделов тощей кишки проведено у 30 больных алкогольным ХП методами световой и электронной микроскопии в лаборатории Мордовского госуниверситета. Статистическая обработка материала проведена

с использованием Microsoft Excel. Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического  $\pm$  стандартной ошибки. Достоверность различий рассчитывали с применением  $t$ -критерия Стьюдента и критерия соответствия  $\chi^2$ -квадрат. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам клинического обследования, признаки ВСНПЖ выявлялись у 64,9% обследованных пациентов. Характерным был неустойчивый стул с преобладанием диареи (от 3 до 6 раз в сутки), сочетающийся с метеоризмом и урчанием в животе преимущественно во второй половине дня. Свойственными также были похудание и трофические расстройства.

Согласно результатам нашего исследования, у больных алкогольным ХП отмечено снижение активности как полостной  $\alpha$ -амилазы, так и амилолитической активности в зоне мембранного пищеварения, которое происходило за счет связанной с кишечной мембраной  $\gamma$ -амилазы и за счет уменьшения активности суммы адсорбированных фракций панкреатической  $\alpha$ -амилазы.

Нарушения мембранного гидролиза нутриентов характеризовались также снижением активности мембраносвязанных кишечных ферментов, щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы и мембраноцитозольных дипептидаз в СОТК (см. табл.).

Расстройства регуляторных свойств кишечных ферментов проявлялись в повышении ингибирующего влияния трибутирина на активность щелочной фосфатазы (собственно кишечного фермента) в гомогенате СОТК. Это свидетельствовало о дезадаптации ферментативных реакций тонкой кишки и снижении ее способности к поддержанию постоянства своих функций и структуры в условиях естественного полисубстратного пищеварения.

У больных алкогольным ХП отмечено снижение на 54,5% ( $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми содержания белка в СОТК, что способствова-

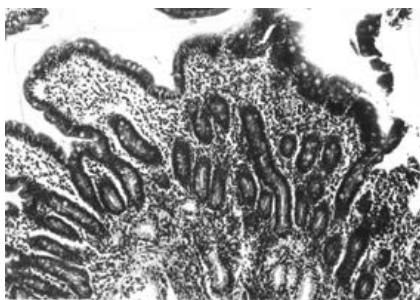


Рисунок 1. Структура СОТК у больного алкогольным ХП: признаки еюнита с атрофией, ув. 100×. Окраска гематоксилин-эозином.

ло расстройству у них ферментсинтетических процессов в тонкой кишке.

Нарушения мембранных гидролитических процессов у больных алкогольным ХП сочетались с патоморфологическими изменениями структуры СОТК. Они характеризовались в 46% признаками хронического еюнита и еюнита с элементами атрофии — в 54%. Отмечались утолщение ворсинок, разнообразие их высоты и формы, отек собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, ее выраженная лимфо-плазмочитарная инфильтрация (рис. 1).

Ультраструктурные изменения кишечного эпителия ворсинок (на уровне средней, функционально активной части) заключались в очаговом или распространенном истончении гликокаликса (вплоть до его полного исчезновения), деформации, фрагментации и разрежении кишечных микроворсинок, появлении на апикальной поверхности энтероцитов цитоплазматических выростов с уменьшением числа микроворсинок (рис. 2 А). Выявлялись расширение и фрагментация цистерн шероховатого эндоплазматического ретикулама, уменьшение количества и деструкция крист митохондрий, значительное число миелоноподобных структур и аутофагосом в цитоплазме энтероцитов (рис. 2 Б), свидетельствующих об интенсивности внутриклеточного катаболизма.

## Выводы

Прогрессирование симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных алкогольным ХП может быть связано с нарушением как полостного, так и мембранного этапа кишечного пищеварения. Последнее характери-

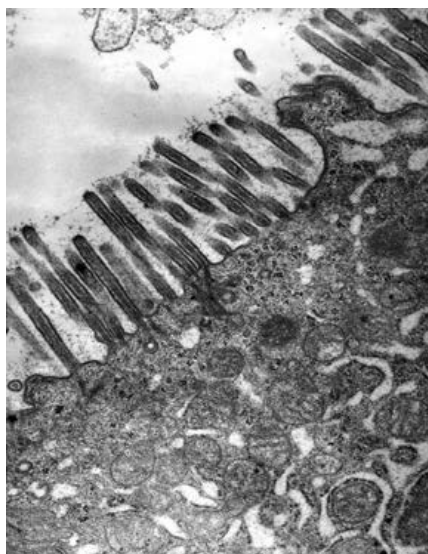


Рисунок 2. Ультраструктура эпителия СОТК у больного алкогольным ХП: А — уменьшение числа микроворсинок, цитоплазматические выросты на апикальной поверхности энтероцита, истончение гликокаликса, нарушение структуры митохондрий, ув. 18000×; Б — аутофагосомы, ув. 11000×. Окраска гематоксилин-эозином.

зуется снижением амилалитической активности в зоне мембранного пищеварения и активности собственно кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов (γ-амилазы, сахаразы, мальтазы), аланинаминопептидазы и мембраноцитозольных дипептидаз. Данные нарушения сопровождаются низкой белковой обеспеченностью слизистой оболочки тонкой кишки и ослаблением регуляторной функции кишечных мембрансвязанных ферментов. В основе нарушения мембранных гидролитических процессов у больных хроническим алкогольным панкреатитом лежит преимущественное поражение элементов щеточной каемки.

## Список литературы

- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол., 2017, Т. 27, № 2, С. 54–80.
- Хатьков И. Е., Маев И. В., Абдулхаков С. Р. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив, 2017, № 2, С. 105–113.
- Калинин А. В. Хронический панкреатит: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушения полостного пищеварения и заместительная терапия панкреатическими ферментами. Лечащий врач, 2012, № 4. / www.lvrach.ru/2012/04/15435401.
- Conwell D. L., Greenberger N. J., Banks P. A. Approach to the patient with pancreatic disease. In: Harrison's principles of internal medicine. — The McGraw-Hill Companies, Inc. 2012, P. 2629–2633.
- Domínguez-Muñoz J.E., Lucendo A., Carballo L. F. et al. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. Revista española de enfermedades digestivas, 2014, vol. 106, N4, pp. 239–245.
- Винокурова Л. В., Варванина Г. Г., Дубцова Е. А. и соавт. Особенности ферментозаместительной терапии алкогольного панкреатита. Лечащий врач, 2017, № 1 / www.lvrach.ru/2017/01/15436645.
- Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / под ред. В. С. Моисеева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 268 с.
- Лоранская И. Д., Мулухова Э. В. Проблема цивилизации — хронический панкреатит алкогольной этиологии. Фарматека, 2013, № 6, С. 78–81.
- Schneider A., Löhr J. M., Singer M. V. The M-ANN-HEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J Gastroenterol., 2007, vol. 42, N2, pp.101–119. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4.
- Nitsche C., Simon P., Weiss F. U. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis., 2011, vol.29, N2, pp. 235–242.
- Andriulli A., Botteri E., Aimasio P. L. et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas, 2010, vol.39, pp.1205–1210. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181df27c0.
- Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C. et al. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). Z. Gastroenterol., 2012, vol. 50, pp. 1176–1224. doi: 10.1055/s-0032-1325479.
- Martinez J., Abad-Gonzalez A., Aparicio J. R. et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis). Pancreatol., 2013, vol. 13, N1, pp. 8–17. doi: 10.1016/j.pan.2012.11.309.
- Губергриц Н. Б., Загоренко Ю. А. Хронический алкогольный панкреатит. Газета «Новости медицины и фармации». Гастроэнтерология, 2007, № 226. www.mif-ua.com/archive/article/3977.



А. Б. Кривошеев



М. А. Кондратова



Л. Я. Куприянова



Т. А. Тугулева

## Семейный случай острой перемежающейся порфирии

А. Б. Кривошеев, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

М. А. Кондратова, ассистент<sup>1</sup>

Л. Я. Куприянова, врач высшей категории, врач — лаборант-генетик медико-генетического отдела<sup>2</sup>

К. Ю. Бойко, ординатор отделения эндокринологии<sup>2</sup>

Т. А. Тугулева, врач-кардиолог научно-консультативного центра<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

<sup>3</sup>Научно-консультативный центр «Реафан», г. Новосибирск

### Family case of acute intermittent porphyria

A. B. Krivosheev, M. A. Kondratova, L. Ya. Kupriyanova, K. Yu. Boyko, T. A. Tuguleva

Novosibirsk State Medical University, City Clinical Hospital No. 1, Scientific and Consulting Centre 'Reafan'; Novosibirsk, Russia

#### Резюме

Представлено описание двух случаев с впервые выявленной острой перемежающейся порфирией у пациентов, являющихся прямыми родственниками I и II поколений (сын и мать). Анализируется клиническая симптоматика манифестации острой перемежающейся порфирии. Верификация заболевания осуществляется количественным определением экскреторного профиля порфиринов, особенно предшественников порфиринов:  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена. Пациентам с впервые выявленной острой перемежающейся порфирией необходимо проводить комплексное генетическое обследование. Результаты этого исследования позволяют выявить мутации генов, которые могут определять вероятный риск формирования других наследственных заболеваний.

**Ключевые слова:** острая перемежающаяся порфирия, количественное определение экскреторного профиля порфиринов, генетическое обследование.

#### Summary

Two cases with newly diagnosed acute intermittent porphyria in patients who are direct relatives of the first and second generation (son and mother) are described. The clinical symptomatology of the manifestation of acute intermittent porphyria is analyzed. For the verification of the disease, a quantitative determination of the excretory profile of porphyrins, especially the porphyrin precursors:  $\delta$ -aminolevulinic acid and porphobilinogen, is recommended. Patients with newly diagnosed acute intermittent porphyria should undergo a comprehensive genetic examination. The results of this study allow us to identify mutations in genes that can determine the likely risk of hereditary chronic liver disease.

**Key words:** acute intermittent porphyria, quantitative determination of the excretory profile of porphyrins, genetic examination.

Порфирии — это группа метаболических заболеваний, обусловленных наследственными дефектами в ферментативной системе биосинтеза гема [1, 2]. Предусмотренные современной классификацией порфирии рассматриваются как самостоятельные заболевания, которые обусловлены специфическими ферментативными дефектами, вытекающими отсюда специфическими нарушениями обмена порфиринов и особенностями клинического течения болезни. Порфирии подразделяются на эритропоэтические, гепатоэритропоэтические и печеночные. Последние имеют острые, латентные и хронические формы [3]. Порфирии, как и большинство других наследственных болезней, встречаются редко. Поэтому не случайно их в настоящее время рассматривают как орфанные заболевания.

К основным отличительным особенностям острых печеночных порфирий относятся:

- 1) первые признаки болезни чаще всего появляются у взрослых (обычно после 20 лет);
- 2) клинической манифестации болезни или ее рецидивам, как правило, предшествует токсическое воздействие порфириногенных факторов;
- 3) большинство клинических форм острых печеночных порфирий развиваются у лиц, имеющих генетически детерминированный дефект в ферментативной системе биосинтеза гема и характеризуются острым приступообразным течением;
- 4) в физиологических биосубстанциях (моча, кал, плазма крови) при острых печеночных порфириях всегда обнаруживается повышенный уровень фракций порфири-

нов — уропорфирин (УП), копропорфирин (КП), протопорфирин и (или) предшественников порфиринов —  $\delta$ -аминолевулиновая кислота (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ) [3, 4].

В группу острых печеночных порфирий включены: острая перемежающаяся порфирия (ОПП), наследственная копропорфирия, вариегатная порфирия, честерская двойная порфирия, острая порфирия с дефицитом синтетазы порфибилиногена. Среди острых печеночных порфирий наиболее часто регистрируется ОПП. В научной литературе могут встретиться и другие ее названия: пирролопорфирия или аутосомно-доминантная порфирия шведского типа [5, 6]. Данная форма порфирии распространена повсеместно, но относительно чаще регистрируется у лиц скандинавского и англосакского происхождения. Средняя популяционная частота составляет 1:66000 [7]. В Европе ОПП встречается с частотой 7:10 00000 [8]. В нашей стране специальные эпидемиологические исследования не проводились. Учитывая редкость заболевания, вариабельность клинической картины и триггерных факторов, провоцирующих манифестацию болезни, малую осведомленность об этом заболевании практических врачей, приводим собственное наблюдение семейного случая ОПП.

*Больной В.*, 30 лет (сын). Заболел остро на фоне проведения лакокрасочных ремонтных работ в плохо проветриваемом помещении. Первые симптомы болезни появились на вторые сутки: коликообразные боли в животе, тошнота, рвота, задержка стула, головные боли, сердцебиение, повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. Еще через два дня стали нарастать слабость в ногах, боли в бедренных костях и тазобедренных суставах. Больной с трудом вставал, не мог самостоятельно передвигаться.

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Больной в сознании, адекватен, ориентирован во времени, в контакт вступает

легко. Рост 174 см, вес 50 кг, ИМТ 16,5 кг/м<sup>2</sup>. Кожа бледная, свободна от высыпаний. При физикальном обследовании обнаруживалась выраженная неврологическая симптоматика в виде полинейропатии и гемипареза нижних конечностей. Общий и биохимический анализы крови без отклонений от нормы. Общий анализ мочи, за исключением розового цвета, который появился в начале заболевания, в пределах нормы. Качественная проба на порфирины в моче положительная (+++). Выставлен предварительный диагноз ОПП. Для уточнения диагноза проведено количественное определение экскреторных порфиринов. Экскреция АЛК достигала 1388,7 нмоль/сут. (норма до 259,4 нмоль/сут.), ПБГ 79,6 нмоль/сут. (норма до 22,0 нмоль/сут.), УП 578,7 нмоль/сут. (норма до 45,0 нмоль/сут.), КП 1222,0 нмоль/сут. (норма до 133,0 нмоль/сут.). Клинический диагноз: ОПП, впервые выявленная, тяжелая форма, порфириновый криз с явлениями болевого абдоминального синдрома, периферической полинейропатии, гемипареза нижних конечностей, артериальной гипертензии. На фоне проводимой терапии (рибоксин 400 мг внутривенно два раза в сутки; мильгама 2,0 внутривенно один раз в сутки, курс 10 дней; берлитион 600 мг/сут. внутривенно; инфузия 5-процентного раствора глюкозы до 1 л/сут.; кардиомагнил 75 мг/сут.; два сеанса плазмафереза; массаж) состояние больного улучшилось. При контрольном обследовании через три месяца отмечена положительная динамика в неврологическом статусе. Двигательные расстройства разрешились. Показатели порфиринового обмена нормализовались (АЛК 86,3 нмоль/сут., ПБГ 12,4 нмоль/сут., УП 26,0 нмоль/сут.) или существенно снизились (КП 451,0 нмоль/сут.), что позволило констатировать клинико-биохимическую ремиссию ОПП.

В этот период обследованы родственники пациента: отец, брат отца, мать и сестра. Всем проведено количественное определение экскреторного профиля порфиринов. У матери пациента обнаружена высокая экс-

креция АЛК — 1670,9 нмоль/сут. Пациентка активных жалоб не предъявляла. Такая клинико-биохимическая картина соответствовала латентной форме ОПП.

Обоим пациентам с впервые верифицированной ОПП было проведено комплексное генотипирование по определению генов-кандидатов, ответственных за формирование хронических диффузных заболеваний печени. Констатировано, что больной В. является носителем гомозиготной аллели ZS гена *TCF7L2*, что свидетельствует о возможной недостаточности  $\alpha$ -1-антитрипсина. У матери пациента с латентной формой ОПП выявлена мутация по аллели H63D гена наследственного гемохроматоза *HFE*.

Представленные нами наблюдения позволяют обсудить ряд положений и вопросов, возникающих при постановке диагноза ОПП.

Во-первых, клиническая картина острой фазы болезни характеризуется большой вариабельностью, разнообразными сочетаниями симптомов, различной степенью их выраженности и последовательностью возникновения, что является нередкой причиной диагностических ошибок. К типичным проявлениям ОПП у наблюдаемого нами больного В., которые могут вызвать определенные затруднения в диагностике, так как возникают остро, носят прогрессивный характер, возникают на фоне относительно полного здоровья и особенно у молодых пациентов, следует отнести: 1) острое начало заболевания спустя 30–48 часов после воздействия вероятного токсического фактора. Вероятнее всего, в нашем случае таковым являлись органические соединения в лакокрасочных смесях, с которыми контактировал пациент; 2) ОПП манифестировала типичной симптоматикой острого приступа болезни: интенсивными коликообразными абдоминальными болями, тошнотой, рвотой, а также выраженными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии и артериальной гипертензии; 3) одновременно с указанными выше симптомами наблюдалось характерное изменение мочи,

которая с начала острого приступа приобрела пурпурно-красный цвет. Данный симптом является очень специфичным для острого приступа ОПП [3, 4] и обусловлен избыточным выделением с мочой бесцветных порфириногенов, которые под действием солнечного света окисляются до порфиринов, придающих пурпурно-красный цвет моче [9]. Такие впервые возникшие изменения в моче обязательно необходимо дифференцировать с гематурией — симптомом, который является отражением серьезных заболеваний (опухоль почки, туберкулез и др.) [10]; 4) очень специфичным является появление различной неврологической симптоматики. В нашем случае наблюдалось в течение 48 часов возникновение и прогрессирование периферической полинейропатии и гемипареза нижних конечностей; 5) острый приступ ОПП как манифестация болезни или ее рецидив может быть диагностирован клинически на основании вариабельной симптоматики, описанной выше. Однако диагноз ОПП должен быть верифицирован только при проведении количественного определения экскреторного профиля порфиринов. При этом обнаруживается высокая экскреция предшественников порфиринов (АЛК и ПБГ) и в меньшей степени фракций порфиринов (УП и КП), что и было подтверждено нашими исследованиями.

Во-вторых, повышенная экскреция предшественников порфиринов относится к числу постоянных признаков болезни и наблюдается не только во время острого приступа, но и в период стойкой ремиссии, а также у лиц с латентной формой заболевания. Именно такая форма ОПП была диагностирована у матери наблюдаемого нами больного.

В-третьих. ОПП наследуется по аутосомно-доминантному типу. Основным ферментативным дефектом является генетически детерминированная недостаточная активность синтетазы уропорфириногена I — фермента, участвующего в превращении ПБГ в уробилиноген. В результате в организме больных происходит избыточное накопление предшественников порфиринов [11].

Проведенное нами генетическое обследование показало, что у пациентов с ОПП могут выявляться такие мутации в генах, ответственных за другие наследственные заболевания печени. В частности, обнаружена мутация по аллели ZS гена *TCF7L2*, что свидетельствует о недостаточности  $\alpha$ -1-антитрипсина. Данный дефект указывает на вероятный высокий риск формирования у наблюдаемого нами пациента патологии печени и легких [12, 13]. У матери пациента выявлена мутация гена *HFE* по аллели H63D. Данный полиморфизм связан с нарушениями в обмене железа и требует дифференцировать заболевание с наследственным гемохроматозом. Мутация гена *HFE* по аллелям C282Y и H63D регистрируется у 16–49% пациентов с манифестной поздней кожной порфирией [14].

Анализируя итоги наших обзоров, мы можем сделать следующие заключения. ОПП является редким заболеванием с очень вариабельной клинической симптоматикой, что вызывает определенные затруднения в ее своевременной диагностике. Для верификации диагноза, даже при наличии характерной клинической картины, необходимо исследование экскреторного профиля показателей порфиринового обмена с обязательным количественным определением предшественников и фракций порфиринов. Всем пациентам с ОПП рекомендуется комплексное генетическое обследование, которое позволяет определить риски формирования заболеваний внутренних органов.

#### Список литературы

1. Murphy G.M. The cutaneous porphyrias: a review. The British Photodermatology Group. // *Brit. J. Derm.* — 1999. — vol. 140. — P. 573–581.
2. Moore F.W., Coke J.M. Acute porphyria disorders. *Endodontics*. 2000; 90: 257–262.
3. Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б. Заболевания внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена. М.: Инфра-М; 2014.
4. Hift R.J. The Acute Porphyrias. // *European Gastroenterology Hepatology Review*. — 2012 — vol. 8. — N 1. P. 17–21.
5. Кривошеев А.Б., Бойко К.Ю., Хван Л.А., Добрачева О.А., Куприянова Л.Я., Кривошеева И.А. Острая перемежающаяся

порфирия. Обзор литературы и анализ собственного наблюдения. // *Медицинский алфавит*. — 2017. — Том 1 (Практическая гастроэнтерология). — № 9. — С. 30–33.

6. Hift R.J., Meissner P.N. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. // *Medicine (Baltimore)*. 2005 — vol. 84. — N 1. — P. 48–60.
7. Bylesjo I., Wikberg A., Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2009. — vol. 69. — P. 612–618.
8. Puy H., Gouya L., Deybach J.C. Porphyrias. // *Lancet*. — 2000. — vol. 375. — P. 924–937.
9. Martasek P., Kordac V., Tirska M., Kotol P. The induction of acute attack in acute hepatic porphyrias — our thirty-year experiences with diagnosis and therapy. // *Mechanisms of chemical-induced porphyriopathies: Abstract (October 27–29)*. — New-York. — 1986. — P. 8.
10. Рэфтэри Э.Т., Лим Э. Дифференциальный диагноз. М.: Медпресс-информ; 2008.
11. Мур М.Р. Диагностика и лечение острых порфирий. *Гематол. трансфузиол.* — 1992. — N 11–12. — С. 33–40.
12. Wu Y., Whitman I., Molmenti E. et al. A lag in intracellular degradation of mutant  $\alpha$ -1-antitrypsin correlates with the liver disease phenotype in homozygous PIZZ  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — vol. 91. — P. 9014–9018.
13. Janus E.D., Philips N.T., Carrell R.W. Smoking, lung function and  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency. // *Lancet*. — 1985. — vol. 1. — P. 152–154.
14. Tannapfel A., Stolzel U., Kostler E. et al. C282Y and H63D mutation off the hemo-chromatosis gene in German porphyria cutanea tarda patients. // *Virchows Arch.* — 2001. — vol. 439. — N 1. P. 1–5.



# Эрозивный эзофагит у пациентов с ИБС, формируемый кислым рефлюктом: диагностические и лечебные подходы

К. А. Бондарева, аспирант кафедры<sup>1</sup>

А. Г. Шулешова, д.м.н., проф. кафедры<sup>1</sup>, зав. эндоскопическим отделением<sup>2</sup>

Д. В. Данилов, к.м.н., ассистент кафедры<sup>1</sup>

З. Н. Голикова, к.м.н., ассистент кафедры<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

## Erosive esophagitis in patients with coronary artery disease, formed by sour refluxate: diagnostic and therapeutic approaches

K. A. Bondareva, A. G. Shuleshov, D. V. Danilov, Z. N. Golikova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, National Medical Research Centre for Cardiology; Moscow, Russia

### Резюме

В статье описан результат лечения эрозивного рефлюкс-эзофагита, формируемого кислым рефлюктом по результатам 24-часовой рН-импедансометрии, у пациентов с ИБС. В исследование включены 176 пациентов, которые поделены на две группы: основная (ОГ) — 92 пациента с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и ИБС и контрольная (КГ) — 84 пациента с эрозивным рефлюкс-эзофагитом без ИБС. В качестве препарата для проведения основного и поддерживающего лечения использовался ИПП (Контролок). В период основного лечения пациенты обеих групп получали Контролок 80 мг/сут., а в период поддерживающей терапии — 40 мг/сут. Оценивалась динамика клинических симптомов и эндоскопической картины. По результатам исследования полная эпителизация дефектов СОП наступила у 100% пациентов ОГ к 84-му дню терапии, у пациентов КГ этот показатель был достигнут к 56-му дню основного курса терапии. Исследование показало, что применение Контролока в суточной дозе 80 мг в течение 84 дней эффективно и безопасно и привело к полной эпителизации дефектов СОП у 100% пациентов ОГ.

**Ключевые слова:** эрозивный эзофагит, кислый рефлюкс, ишемическая болезнь сердца, контролок.

### Summary

The article describes the result of the treatment of erosive reflux esophagitis, formed by the acidic refluxate according to the results of 24-hour pH impedance measurement, in patients with IHD. The study included 176 patients who were divided into two groups: primary (OG) of 92 patients with erosive reflux esophagitis and IHD and control (CG) of 84 patients with erosive reflux esophagitis without IHD. IPP (Controlok) was used as a drug for the main and supporting treatment. During the period of primary treatment, patients of both groups received Controlok 80 mg per day, and during the period of maintenance therapy 40 mg per day. The dynamics of clinical symptoms and endoscopic picture was evaluated. According to the results of the study, complete epithelialization of defects of SOP occurred in 100% of patients with OG by the 84th day of therapy, in patients with CG, this indicator was achieved by the 56th day of the main course of therapy. The study showed that the use of Controlok in a daily dose of 80 mg for 84 days was effective and safe and led to the complete epithelialization of SOP defects in 100% of patients in the OG.

**Key words:** erosive esophagitis, acid reflux, coronary heart disease, control loop.

Среди заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) уже несколько десятилетий занимает ведущие позиции [1, 2, 3]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) лидирует в списке причин смерти в мире. Высокая распространенность ГЭРБ и ИБС и наличие общих факторов риска обуславливают частое развитие коморбидной патологии, характеризующейся взаимоотягощающим влиянием обоих заболеваний на течение друг друга [4].

Среди этиологических факторов риска, способствующих появлению и развитию ГЭРБ, помимо нарушения

питания, курения, ожирения, немало важное значение имеет прием ряда лекарственных препаратов, таких как НПВП, в том числе ацетилсалициловая кислота, бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция, кортикостероиды [5]. С учетом этого важно подчеркнуть, что ГЭРБ как монозаболевание встречается значительно реже и чаще всего может сочетаться как с патологией гепатопанкреатодуоденальной зоны, так и с заболеваниями других органов и систем, в частности, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, бронхиальной астмой [6].

Коморбидное течение ГЭРБ и ИБС является распространенной клини-

ческой ситуацией, однако истинная эпидемиология подобного сочетания неизвестна. По данным некоторых авторов, до 40% больных ИБС имеют поражения гастроэзофагеальной зоны, тогда как у 62,7% гастроэнтерологических больных встречаются сопутствующие заболевания ССС [7].

Использование современных эндоскопических методов диагностики, в частности, 24-часовой рН-импедансометрии, позволяет выявить наличие патологических рефлюксов, уточнить особенности течения ГЭРБ у больных с ИБС [8, 9].

ГЭРБ и ИБС имеют схожие клинические проявления, затрудняющие



А. Г. Шулешова



Д. В. Данилов

**Таблица 1**

**Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести ЭЭ согласно классификации «Лос-Анджелес» (n = 176)**

| Степень ЭЭ | ОГ (n = 92) | КГ (n = 84) |
|------------|-------------|-------------|
| A          | 32 (34,8%)  | 34 (40,5%)  |
| B          | 35 (38,0%)  | 29 (34,5%)  |
| C          | 14 (15,2%)  | 11 (13,1%)  |
| D          | 11 (12,0%)  | 10 (11,9%)  |

своевременную постановку диагноза и подбор соответствующей терапии. Пациентам с ИБС в клинической практике часто с кардиопротективной и лечебной целью назначают препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), что, в свою очередь, потенцирует гастроинтестинальные повреждения и их осложнения, а прием антиагрегантов (нитратов, бета-блокаторов, антагонистов кальция) может провоцировать снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Возможно, именно поэтому распространенность ГЭРБ у больных ИБС выше, чем в общей популяции [10].

Наиболее распространенный подход к лечению ГЭРБ на сегодняшний день — назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) [11, 12]. У пациентов с сочетанной патологией возникает необходимость приема нескольких лекарственных препаратов, в связи с чем выбор ИПП вызывает определенные сложности из-за их большого разнообразия и различного влияния на метаболизм других препаратов [11, 13, 14, 15, 16].

**Цель работы:** оценить состояние слизистой оболочки у пациентов с эрозивным эзофагитом (ЭЭ) и ИБС, а также эффективность применения препарата Пантопрозол (Контролок®, Takeda GmbH, Германия) в лечении ЭЭ, формируемого кислым рефлюктом, у пациентов с ИБС.

#### Материалы и методы

В исследование включены 238 человек с эрозивным рефлюкс-эзофагитом в возрасте от 18 лет и старше. Включенные в исследование пациенты были обоих полов: женщин — 92 (средний возраст составил  $62,2 \pm 9,8$  года), мужчин — 146 (средний возраст  $61,3 \pm 4,9$  года).

Статистический анализ полученных результатов проводился на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \delta$ ). Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений с указанием частоты встречаемости в процентах. Для сравнения цифровых данных в двух выборках пользовались t-критерием Стьюдента. Также для оценки достоверности различий качественных признаков применялись альтернативный двусторонний анализ Фишера и  $\chi^2$ . Различия считали достоверными на уровне значимости 95 % при  $p < 0,05$ .

Все пациенты обследованы по единому плану, включавшему проведение клинических и инструментальных исследований. Перед проведением ЭГДС и 24-часовой рН-импедансометрии всем пациентам проводилась ЭКГ с помощью электрокардиографа Cardiovit AT-2 Plus (Schiller, Швейцария).

Эндоскопическое исследование проводилось на видеосистеме Olympus EVIS EXERA II (Япония) с осмотром в узком спектре света NBI и с биопсией слизистой оболочки пищевода для морфологического исследования.

Для выявления рефлюкса и установления его характера всем пациентам выполнена 24-часовая рН-импедансометрия при помощи рН-импеданс-рекордера Ohmega MMS (Нидерланды) и системы для клинических исследований Solar GI MMS (Нидерланды), по результатам которой отобрана группа больных (176 человек), имеющих кислый характер рефлюктата.

Для решения поставленных задач и оценки эффективности основной и поддерживающей терапии в лечении

эрозивного эзофагита, формируемого кислым рефлюктом, пациентов поделили на две группы. Пациенты основной группы (ОГ) страдали эрозивным эзофагитом и сопутствующей ИБС ( $n = 92$ ; средний возраст  $61,3 \pm 6,8$  года; мужчин — 56, женщин — 36). Пациенты контрольной группы (КГ) не имели сопутствующей ИБС ( $n = 84$ ; средний возраст  $62,8 \pm 5,8$  года; мужчин — 54, женщин — 30).

Терапия состояла из двух этапов: основной курс лечения и поддерживающая терапия. Минимальные сроки курсового лечения составляли 12 недель (84 дня), целью его являлось достижение полной эпителизации дефектов СОП. Затем пациенты переводились на поддерживающую терапию в течение 8 недель (56 дней).

Пациенты обеих групп принимали ИПП (Контролок) в дозировке 40 мг 2 раза в день за 30 минут до еды на протяжении основного курса лечения.

При достижении эпителизации дефектов СОП пациенты обеих групп переводились на поддерживающую терапию ИПП (Контролок) в дозировке 40 мг/сут. за 30 минут до еды в течение всего курса.

Повторные визиты совершались пациентами каждые 28 дней основного курса лечения и поддерживающей терапии для регистрации жалоб и выполнения контрольной ЭГДС. Эндоскопическая оценка степени тяжести ЭЭ проводилась с помощью классификации «Лос-Анджелес».

#### Результаты собственных исследований

Эндоскопическая оценка степени эрозивного эзофагита (ЭЭ) проводилась с помощью Лос-Анджелесской классификации (табл. 1).

По данным табл. 1 видно, что до лечения все пациенты имели признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита: степень А ЭЭ выявлена у 34,8 % пациентов ОГ и у 40,5 % пациентов КГ. Степень В ЭЭ зафиксирована у 38,0 и 34,5 % пациентов ОГ и КГ соответственно. Реже встречалась степень С ЭЭ: 15,2 % пациентов ОГ и 13,1 % пациентов КГ. В обеих группах в равной степени фиксировалась степень D ЭЭ: 12 % и 11,9 % пациентов ОГ и КГ соответственно.

Анализируя результаты 24-часовой рН-импедансометрии, у включенных в исследование пациентов отмечено увеличение количества кислых ( $40,5 \pm 3,9$ ) и слабокислых ( $59,7 \pm 9,6$ ) рефлюксов при отсутствии слабощелочного компонента, что указывает на кислый характер рефлюкса (табл. 2).

## Курсовая терапия

### Оценка динамики клинической картины

На момент начала терапии группы пациентов сопоставимы по клиническим проявлениям. Исходно у пациентов обеих групп чаще встречались следующие жалобы: изжога (96,7% пациентов ОГ и 83,3% пациентов КГ), боли за грудиной (92,3% пациентов ОГ 75,0% пациентов КГ), отрыжка присутствовала в равной степени у пациентов ОГ и КГ (53,2% и 52,3% соответственно). Жалобы на ощущение горечи во рту отсутствовали в обеих группах.

Динамика клинической симптоматики на фоне проводимой курсовой терапии представлена в табл. 3.

К 28-му дню основного курса лечения наблюдалось уменьшение степени выраженности основных жалоб: изжога сохранялась у 48,9% пациентов ОГ, что достоверно ниже в сравнении с исходными показателями и до-

стоверно выше, чем в КГ ( $p < 0,05$ ). Отрыжка в ОГ выявлялась у 27,1% пациентов. Регургитация и дисфагия регистрировались у 20,6 и 14,9% пациентов ОГ соответственно. Боли за грудиной и перебои в работе сердца сохранялись у 53,4 и 35,9% пациентов ОГ соответственно, что достоверно выше в сравнении с показателями КГ ( $p < 0,05$ ).

Продолжая курсовое лечение, к 56-му дню среди пациентов ОГ изжога регистрировалась у 11,9% больных, боли за грудиной сохранялись у 12%, ощущение кислоты во рту — у 7,6% пациентов, что достоверно выше в сравнении с показателями КГ ( $p < 0,05$ ). У пациентов КГ симптомы изжоги, также как и дисфагии, ощущения кислоты во рту, боли за грудиной и ощущения перебоев в работе сердца полностью регрессировали.

С увеличением продолжительности терапии наблюдалась регрессия симптомов. К 84-му дню основного курса лечения пациентов ОГ изжога не беспокоила, исчезло ощущение кислоты во рту, что достоверно выше

в сравнении с показателями на момент лечения ( $p < 0,05$ ). Боли за грудиной и перебои в работе сердца регистрировались в 7,6 и 3,3% случаев соответственно.

### Динамика результатов эндоскопического исследования

На момент начала лечения среди двух сопоставимых групп степень А ЭЭ выявлена у 34,8% пациентов ОГ и у 40,5% пациентов КГ. Степень В ЭЭ диагностирована у 38% пациентов ОГ и 34,5% пациентов КГ. Реже встречалась степень С ЭЭ: 15,2 и 13,1% пациентов ОГ и КГ соответственно. Степень D ЭЭ у пациентов ОГ и КГ выявлена примерно у равного количества пациентов: 12,0 и 11,9% соответственно. Динамика данных эндоскопического исследования представлена в табл. 4.

Анализ представленных в табл. 2 данных показал, что к 28-му дню курсовой терапии количество пациентов ОГ со степенью А ЭЭ снизилось (23,9%) в сравнении с исходными данными ( $p < 0,05$ ). Эрозивный эзо-

Таблица 2  
Результаты 24-часовой рН-импедансометрии (n = 176)

| Характер рефлюктата            | Кислый, pH < 4 | Слабокислый, 4 < pH < 7 | Слабощелочной, pH > 7 |
|--------------------------------|----------------|-------------------------|-----------------------|
| Результат исследования (n ± m) | 78,9 ± 5,1     | 65,7 ± 13,8             | —                     |
| Референсные значения           | До 50          | До 33                   | До 15                 |

Таблица 3  
Динамика клинических симптомов на фоне курсовой терапии у пациентов исследуемых групп (n = 176)

| Симптомы                | Исходно     |             | 28 день           |             | 56 день         |             | 84 день     |             |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|
|                         | ОГ (n = 92) | КГ (n = 84) | ОГ (n = 92)       | КГ (n = 84) | ОГ (n = 92)     | КГ (n = 84) | ОГ (n = 92) | КГ (n = 84) |
| Изжога                  | 89 (96,7%)  | 70 (83,3%)  | 45*, **** (48,9%) | 22 (26,1%)  | 11**, + (11,9%) | 0           | 0***        | 0           |
| Регургитация            | 27 (29,3%)  | 20 (23,8%)  | 19 (20,6%)        | 11 (13,0%)  | 8 (8,7%)        | 2 (2,4%)    | 7 (7,6%)    | 2 (2,4%)    |
| Отрыжка                 | 49 (53,2%)  | 44 (52,3%)  | 25* (27,1%)       | 18 (21,4%)  | 14+ (15,2%)     | 7 (8,3%)    | 10 (10,7%)  | 2 (2,4%)    |
| Дисфагия                | 25 (27,1%)  | 17 (20,2%)  | 14 (14,9%)        | 8 (9,5%)    | 4 (4,3%)        | 0           | 0           | 0           |
| Ощущение кислоты во рту | 49 (53,2%)  | 18 (21,4%)  | 31**** (33,7%)    | 11 (13,0%)  | 7+ (7,6%)       | 0           | 0***        | 0           |
| Ощущение горечи во рту  | 0           | 0           | 0                 | 0           | 0               | 0           | 0           | 0           |
| Ком в горле             | 13 (14,1%)  | 7 (8,4%)    | 1 (1,08%)         | 1 (1,1%)    | 0               | 0           | 0           | 0           |
| Боль за грудиной        | 87 (94,6%)  | 63 (75,0%)  | 51*, **** (53,4%) | 28 (33,3%)  | 11**, + (12%)   | 0           | 7 (7,6%)    | 0           |
| Сердцебиение, перебои   | 65 (70,6%)  | 19 (22,6%)  | 33*, **** (35,9%) | 3 (3,6%)    | 9**, + (9,7%)   | 0           | 3 (3,3%)    | 0           |

Примечание: \* — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 28-й дни курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \*\* — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 28-й и 56-й дни курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \*\*\* — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 56-й и 84-й дни курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \*\*\*\* — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 28-й день курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); + — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 56-й день курсовой терапии ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 4**  
**Динамика результатов эндоскопического исследования у пациентов исследуемых групп на фоне курсового лечения (n = 176)**

| Степень ЭЭ               | Исходно     |             | 28 день        |             | 56 день       |             | 84 день          |
|--------------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|---------------|-------------|------------------|
|                          | ОГ (n = 92) | КГ (n = 84) | ОГ (n = 92)    | КГ (n = 84) | ОГ (n = 92)   | КГ (n = 84) | ОГ (n = 92)      |
| Дефектов СОП не выявлено | 0           | 0           | 36**** (39,1%) | 64 (76,2%)  | 69**, + (75%) | 84 (100%)   | 92***, ++ (100%) |
| A                        | 32 (34,8%)  | 34 (40,5%)  | 22* (23,9%)    | 8 (9,5%)    | 10 (10,9%)    | 0           | 0                |
| B                        | 35 (38,0%)  | 29 (34,5%)  | 18 (19,6%)     | 6 (7,1%)    | 8 (8,7%)      | 0           | 0                |
| C                        | 14 (15,2%)  | 11 (13,1%)  | 9 (9,8%)       | 3 (3,6%)    | 3 (3,3%)      | 0           | 0                |
| D                        | 11 (12%)    | 10 (11,9%)  | 7 (7,6%)       | 3 (3,6%)    | 2 (2,1%)      | 0           | 0                |

Примечание: \* — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 28-й дни курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \*\* — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 28-й и 56-й дни курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \*\*\* — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 56-й и 84-й дни курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \*\*\*\* — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 28-й день курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \* — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 56-й день курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \*\* — различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 84-й день курсовой терапии ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 5**  
**Динамика клинических симптомов на фоне поддерживающей терапии у пациентов исследуемых групп (n = 176)**

| Симптомы                | Исходно     |             | 28 день     |             | 56 день     |             |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                         | ОГ (n = 92) | КГ (n = 84) | ОГ (n = 92) | КГ (n = 84) | ОГ (n = 92) | КГ (n = 84) |
| Изжога                  | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| Регургитация            | 7 (7,6%)    | 2 (2,4%)    | 3 (3,3%)    | 2 (2,4%)    | 3 (3,3%)    | 2 (2,4%)    |
| Отрыжка                 | 10 (10,7%)  | 2 (2,4%)    | 5 (5,4%)    | 2 (2,4%)    | 4 (4,3%)    | 2 (2,4%)    |
| Дисфагия                | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| Ощущение кислоты во рту | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| Ощущение горечи во рту  | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| Ком в горле             | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| Боль за грудиной        | 7 (7,6%)    | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| Сердцебиение, перебои   | 3 (3,3%)    | 0           | 3 (3,3%)    | 0           | 3 (3,3%)    | 0           |

фагит степени B, C, D зафиксирован у 19,6; 9,8 и 7,6% пациентов исследуемой группы соответственно, что значительно меньше в сравнении с исходными данными, но статистически достоверной разницы получить не удалось ( $p > 0,05$ ). Полная эпителизация дефектов СОП наступила у 39,1% пациентов ОГ, что достоверно ниже в сравнении с показателями КГ ( $p < 0,05$ ). На 56-й день курсовой терапии у 75% пациентов ОГ наступила полная эпителизация дефектов СОП, что достоверно выше в сравнении с исходными показателями и достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в КГ (100%).

За 56 дней основного лечения у пациентов ОГ не достигнута полная эпителизация дефектов СОП, в связи с чем основной курс продолжился еще на 28 дней. При контрольной ЭГДС, выполненной на 84-й день лечения, у всех пациентов ОГ в 100% случаев достигнута эндоскопическая ремиссия.

## Поддерживающая терапия

### Оценка динамики клинической картины

К поддерживающей терапии приступили все пациенты основной и контрольной групп после достижения полной эпителизации дефектов СОП. Динамика клинических проявлений представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, поддерживающая терапия в обеих группах продолжалась 56 дней. К 28-му дню терапии пациентов ОГ перестала беспокоить боль за грудиной, перебои в работе сердца сохранялись у 3,3% пациентов до окончания лечения. Жалобы на регургитацию снизились до 3,3% в ОГ и 2,4% в КГ и сохранялись на таком уровне до окончания лечения. Отрыжка беспокоила пациентов ОГ и КГ в 5,4 и 2,4% случаев соответственно без существенной динамики до окончания лечения. Среди пациентов ОГ и КГ рецидивов жалоб на изжогу и боли за грудиной отмечено не было.

### Динамика результатов эндоскопического исследования

В результате курса основной терапии наступила полная эпителизация дефектов СОП. При оценке динамики эндоскопической картины в обеих группах достоверных различий получить не удалось ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

Таким образом, коморбидное течение ГЭРБ и ИБС является частой клинической ситуацией, что создает определенные диагностические трудности. По данным некоторых авторов, от 35 до 50% пациентов с ИБС имеют рефлюкс-эзофагит той или иной степени выраженности [17, 18].

Стоит учитывать тот факт, что антиангинальные препараты, назначаемые пациентам с ИБС, способны усугублять пищеводный заброс, а гастроэзофагальные рефлюксы, в свою очередь, могут выступать триггерами нарушений ритма сердца. Длительная антиромбоцикулярная терапия, являющаяся частью

комплексной терапии и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциирована с риском развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода и гастродуоденальной зоны, что подтверждается литературными данными [7].

Полученные нами в результате эндоскопического исследования данные показали, что у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ИБС отмечаются более выраженные изменения СОП: степень А ЭЭ зафиксирована у 34,8% пациентов ОГ, В — у 38%, С — у 15,2%, а степень D — у 12% пациентов обследуемой группы, что в целом сопоставимо с данными литературы [16].

Современная стратегия лечения направлена на снижение количества рефлюксов и повреждающих свойств рефлюктата, а также улучшение пищеводного клиренса и защиту СОП, а при сочетанных заболеваниях еще и на профилактику побочных эффектов со стороны ЖКТ, улучшение качества и прогноза жизни [16]. Несмотря на бурное развитие фармацевтического рынка и широкий спектр представленных на нем препаратов, альтернатив ИПП нет. Назначение антисекреторных препаратов является обоснованным, так как приводит к нормализации внутрипищеводного pH, снижает частоту геморрагических осложнений, улучшает клиническое течение заболевания и повышает качество жизни пациентов с ИБС за счет снижения количества и продолжительности приступов ретростернальных болей [4]. Выбор пантопразола при лечении коморбидного пациента обусловлен минимальными рисками межлекарственного взаимодействия (пантопразол рекомендован FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) для совместного назначения с клопидогрелем), возможностью длительного безопасного приема [13, 18].

Представленные нами данные обследования и лечения, анализ результатов свидетельствуют, что у пациентов, страдающих эрозивным эзофагитом на фоне сопутствующей ИБС, отмечались более длительная регрессия клинических симптомов и эпителизация эрозивно-язвенных дефектов СОП, что подтверждается литературными данными [7, 19].

В нашей работе у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ИБС на фоне проводимой антисекреторной терапии отмечалась положительная динамика клинических симптомов. Так, изжогу, беспокоившую на момент начала терапии 96,7% пациентов, удалось полностью купировать к 84-му дню курса основного лечения, а боли за грудиной беспокоили лишь 7,6% пациентов, что находит подтверждение в ряде некоторых работ и подтверждает положительный эффект терапии ИПП на течение ИБС [7].

В некоторых работах продемонстрировано, что при сочетанном течении ГЭРБ и ИБС увеличиваются сроки рубцевания эрозий и язв пищевода почти в два раза [7]. Другие авторы отмечают, что курс лечения ИПП не может быть короче четырех недель, и должен продолжаться при РЭ I–II степени до 6–8 недель, а при РЭ III–IV степени от восьми недель минимум до полугода [16]. В нашем исследовании на фоне антисекреторной терапии полная эпителизация дефектов СОП наступила у 100% пациентов ОГ к 84-му дню терапии.

## Выводы

У пациентов, страдающих эрозивным рефлюкс-эзофагитом, формируемым кислым рефлюктатом, и сопутствующей ИБС, степень А ЭЭ регистрировалась в 34,8% случаев, В — в 38,0%, С — в 15,2%, D — у 12% пациентов. При эрозивном рефлюкс-эзофагите, формируемом кислым рефлюктатом, в сочетании с ИБС в качестве курсовой терапии эффективно и безопасно применение ИПП (Контролок) в суточной дозе 80 мг в течение 12 недель. Для поддерживающей терапии сроком не менее 56 дней оптимально назначение ИПП (Контролок) в дозе 40 мг/сут., обеспечивающей клинико-эндоскопическую ремиссию.

## Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РЖГК. 2017; 27 (4): 75–95.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Белый П.А., Лебедева Е.Г. ГЭРБ — лидер кислотозависимой патологии ВО ЖКТ // Приложение Consilium Medicum. Гастроэнтерология, 2012, 1: 18–24.

3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Теплухина О.Ю., Аникина Н.Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиологические, патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты // Приложение Consilium Medicum. Гастроэнтерология, 2006, 2: 31–37.
4. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных // РЖГК, 2011 (11), 3: 4–12.
5. Пахомова И.Г., Барышников Н.В. Современный взгляд на терапию ГЭРБ: возможности патогенетической и симптоматической терапии // РМЖ. — 2016. — Т. 24. — № 11. — С. 660–665.
6. Бушнева И.Г., Шатихин А.И. Об особенностях сочетанного течения ГЭРБ с ИБС, АГ, ХОБЛ и РА у лиц пожилого и старческого возраста и вопросы терапии. Биомедицина. — 2011. — № 4. — С. 62–64.
7. Таранченко Ю.В., Звенигородская Л.А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4. — № 6. — С. 3–4.
8. Маев И.В., Барколова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Терапевтический архив, 2017, 2: 76–83.
9. Akyüz F., Uyanikoglu A., Ermis F., Anici S., Akyüz Ü., Baran B., Pinarbasi B., Gul N. Gastroesophageal reflux in asymptomatic obese subjects: An esophageal impedance-pH study. // World J Gastroenterol., 2015 (14); 21 (10): 3030–4.
10. Юренев Г.А., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Consilium medicum, 2015, 12: 44–49.
11. Бордин Д.С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010, 2: 53–58.
12. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Новое в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // ЖКТ, 2012, 2: 6.
13. Шулькева Ю.О. Пантопразол: достойный среди сильнейших // РМЖ, 2011, 28: 1782.
14. Комаров А.А., Шахматова О.О., Мурасеева В., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Панченко Е.П. Прием ингибиторов протонной помпы и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств // Терапевтический архив, 2018, 09: 92–100.
15. Трухан Д.И. Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе — ингибиторы протонной помпы и клопидогрел // Consilium Medicum, 2017, 19: 49–52.
16. Данилов Д.В., Шульшова А.Г., Бондарева К.А. Современные возможности лечения эрозивного эзофагита // Доказательная гастроэнтерология, 2017, 1 (6): 26–30.
17. Johnson D. A. I., Chilton R., Liker H. R. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling // Postgrad Med. 2014, 126 (3): 239–245.
18. Лазебник А.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Гастроэнтерология, 2018, 7 (151): 58–59.
19. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Шекина В.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века. // Лечащий врач, 2004, 4: 10–14.





С. Г. Бурков



Н. Н. Голубев

## Минеральная вода «Зайчицкая горькая» в лечении функциональных запоров

С. Г. Бурков, д.м.н., врач-гастроэнтеролог  
Н. Н. Голубев, к.м.н., врач-гастроэнтеролог

ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента России, г. Москва

### *Mineral water 'Zayechitska hořká' in treatment of functional constipation*

S. G. Burkov, N. N. Golubev

Polyclinic No 3 of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

#### Резюме

Хронический запор остается актуальной проблемой клинической медицины. В публикации представлены результаты открытого несравнительного наблюдательного исследования эффективности и безопасности минеральной воды «Зайчицкая горькая» при функциональном запоре. В исследование был включен 31 пациент с функциональным запором. Всем пациентам на протяжении 15 дней назначалась сульфатно-магниевая минеральная вода в дозе 100 мл. После окончания лечения было зарегистрировано статистически значимое уменьшение основных симптомов функционального запора: редкой дефекации, формы стула, натуживания при акте дефекации, ощущение неполного опорожнения кишечника. 74,2% пациентов оценили эффективность минеральной воды как хорошую. Таким образом, сульфатно-магниевая минеральная вода может назначаться в качестве терапии первой линии в лечении функционального запора.

**Ключевые слова:** хронический запор, римские критерии, минеральная вода.

#### Summary

Chronic constipation remains a current issue in clinical medicine. The publication presents the results of an open non-comparative observational study of the efficacy and safety of the 'Zajecicka horka' mineral water on functional constipation. The study included 31 patients with functional constipation. All patients were treated with sulfate-magnesium mineral water in a dose of 100 ml for 15 days. After the end of treatment, a statistically significant decrease in the main symptoms of functional constipation was recorded: rare bowel movement, form of stool, straining during bowel movement, a feeling of incomplete defecation. 74.2% of patients rated the effectiveness of mineral water as good. Thus, magnesium-sulfate mineral water can be prescribed as a first-line therapy in the treatment of functional constipation.

**Key words:** chronic constipation, Rome criteria, mineral water.

### Введение

На протяжении не одного десятилетия запор остается актуальной проблемой клинической медицины, при этом число страдающих не уменьшается, а постоянно возрастает, достигнув 14 % в общей популяции. Сегодня проблема запоров — центральная в повседневной практике врача, ими страдают дети и взрослые, мужчины и женщины, жители благополучной Европы и обитатели беднейших стран мира. Все это дало основание отнести запоры к болезням цивилизации. Обычно под запором понимают комплекс симптомов, связанных с нарушением физиологического процесса дефекации: редкое опорожнение кишечника, изменение консистенции стула в сторону более плотного, чувство неполного опорожнения кишечника, необходимость натуживания [1, 2, 3].

В зависимости от этиологии запоры подразделяют на первичные (функ-

циональные) и вторичные, являющиеся симптомами других заболеваний. Функциональные запоры встречаются значительно чаще. С патогенетической точки зрения выделяют запоры, связанные с замедлением кишечного транзита, запоры с нормальным временем кишечного транзита и запоры, обусловленные нарушением акта дефекации [3, 4].

С 1988 года основным инструментом диагностики хронического запора в клинической практике служат Римские критерии. В мае 2016 года опубликован их четвертый пересмотр, в котором обобщены последние результаты фундаментальных и клинических исследований в области функциональной патологии желудочно-кишечного тракта [2]. Согласно IV Римским критериям для установления диагноза необходимо:

1. наличие двух и более из нижеперечисленных симптомов:

- натуживание при акте дефекации по меньшей мере при 25 % всех дефекаций,
  - стул твердый или фрагментированный (1–2-й типы по Бристольской шкале формы кала), по меньшей мере в 25 % дефекаций,
  - ощущение неполного опорожнения кишечника после 25 % дефекаций,
  - ощущение аноректальной обструкции при 25 % дефекаций,
  - необходимость мануальных манипуляций (извлечение содержимого кишечника пальцами, поддержка тазового дна) при опорожнении кишечника в 25 % дефекаций,
  - стул менее трех раз в неделю;
2. мягкий стул редко бывает без приема слабительных препаратов,
3. нет достаточных критериев для постановки диагноза синдрома раздраженного кишечника.

Симптомы должны присутствовать у пациента в течение последних трех месяцев, при этом с момента их появления должно пройти не менее шести месяцев [2].

Принципы терапии функционального запора не претерпели существенных изменений, ее краеугольным камнем остаются коррекция диеты, образа жизни и курсовой прием осмотических слабительных. Однако у значительной части эти меры не дают желаемого результата. Любипростон и линаклотид, новые препараты для лечения запора, пока не зарегистрированы в России [2, 3, 5].

В этих обстоятельствах целесообразным представляется более детальное изучение и широкое внедрение в клиническую практику традиционных мер коррекции стула. К таковым можно отнести питье лечебных минеральных вод, положительное влияние которых на моторную функцию кишечника хорошо известно [6, 7].

К таким минеральным водам относится природная высокоминеральная вода сульфатно-магниевого типа «Зайчицкая горькая», разливаемая у источника в горах Северной Чехии вблизи местечка Зайчице. Уникальное высокое содержание магния и сульфата определяет прокинетиические, холеретические и холекинетиические свойства данной минеральной воды. Состав воды «Зайчицкая горькая» представлен в табл. 1. Основными показаниями для ее применения являются хронический запор и заболевания желчевыводящих путей (за исключением желчнокаменной болезни).

Нами было проведено открытое несравнительное наблюдательное исследование эффективности и без-

опасности применения бутылочной минеральной воды «Зайчицкая горькая» при функциональном запоре.

### Материалы и методы

В исследование был включен 31 пациент в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст 35,8 года) с функциональным запором: 25,8% мужчин и 74,2% женщин. Диагноз устанавливался при соответствии клинической картины IV Римским критериям. У всех обследованных отсутствовали симптомы тревоги. При проведении колоноскопии или ирригоскопии не было выявлено значимой патологии толстой кишки.

В исследование не включались пациенты с острыми хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта или их обострением, синдромом раздраженного кишечника, циррозом печени, желчнокаменной болезнью, заболеваниями почек, отечным синдромом любой этиологии, беременные и кормящие грудью, а также лица, принимавшие любые слабительные препараты в течение последнего месяца.

Всем пациентам на протяжении 15 дней назначалась минеральная вода «Зайчицкая горькая» в дозе 100 мл на ночь. При желании ее можно было разбавить водой в пропорции 1 : 1.

Было запланировано два визита пациентов в клинику. Первый ви-

зит — оценка симптоматики, критериев включения и невключения, назначение минеральной воды. Второй визит (через 15 дней  $\pm$  1–2 дня) — оценка эффективности и безопасности терапии.

В течение недели до начала приема минеральной воды и на протяжении 15 дней ее приема пациенты вели дневник дефекации и отмечали появление нежелательных реакций.

Для оценки эффективности лечения основным показателем служила частота самостоятельных дефекаций в неделю без применения слабительных препаратов и свечей до и после приема минеральной воды. Отдельно в динамике анализировалась частота всех симптомов функционального запора в соответствии с IV Римскими критериями.

В конце исследования всем пациентам предлагалось самим оценить эффективность лечения по критериям «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно».

Количественные данные представлены с помощью их среднего значения и стандартного отклонения. Качественные данные представлены с помощью доли (%). Для сравнения количественных данных применялся критерий Уилкоксона. Для сравнения качественных данных применялся критерий Мак-Нимара. Статистический анализ проводился с по-

Таблица 1  
Минеральный состав воды «Зайчицкая горькая» (на 1000 мл)

| Катионы, мг           |                         | Анионы, мг              |                          |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Li <sup>+</sup> — 5,8 | Na <sup>+</sup> — 1905  | Br <sup>-</sup> — 1,8   | HCO <sub>3</sub> — 26363 |
| NH <sub>4</sub> — 0,2 | Mg <sup>2+</sup> — 5200 | Cl <sup>-</sup> — 412   | NO <sub>2</sub> — 42     |
| K <sup>+</sup> — 800  | Ca <sup>2+</sup> — 308  | SO <sub>4</sub> — 24931 |                          |

Таблица 2  
Динамика симптомов функционального запора на фоне приема минеральной воды «Зайчицкая Горькая»

|                                                   | До лечения, n (%) | После лечения, n (%) | Критерий Мак-Нимара | p       |
|---------------------------------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|---------|
| Стул менее 3 раз в неделю                         | 28 (90,3%)        | 9 (29%)              | 9,76                | 0,0018  |
| Натуживание при акте дефекации                    | 30 (96,8%)        | 5 (16,1%)            | 17,80               | < 0,001 |
| 1–2-й типы стула по Бристольской шкале формы кала | 26 (83,9%)        | 8 (25,8%)            | 9,53                | 0,002   |
| Ощущение неполного опорожнения кишечника          | 19 (61,3%)        | 6 (19,3%)            | 6,76                | 0,009   |
| Ощущение аноректальной обструкции                 | 5 (16,1%)         | 4 (12,9%)            | 0,11                | 0,740   |
| Необходимость мануальных манипуляций              | 3 (9,7%)          | 3 (9,7%)             | 0                   | 1       |

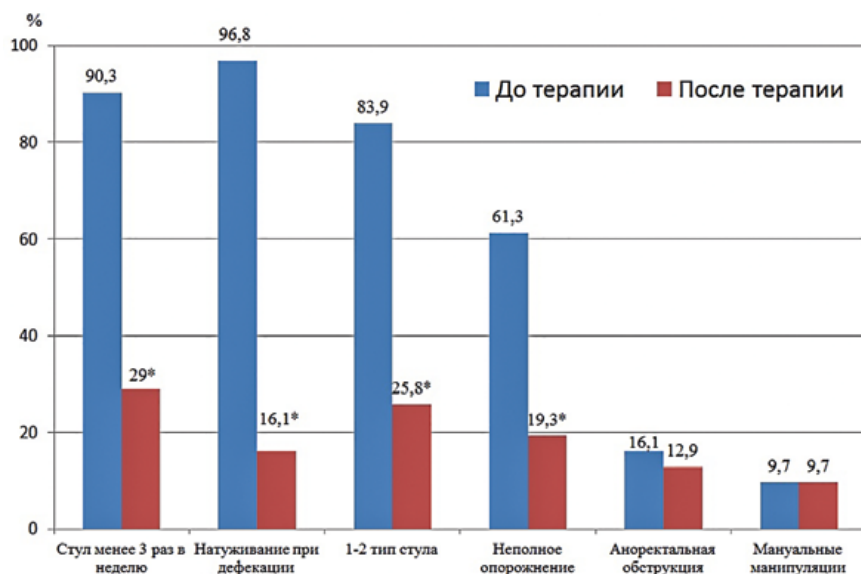


Рисунок. Динамика симптомов функционального запора на фоне приема минеральной воды «Зайчицкая горькая». Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

мощью программы SPSS Statistics. Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Приверженность к лечению была высокой во всех случаях. Пять пациентов (16,1%) сообщили о единичных пропусках приема минеральной воды.

Исходно перед началом терапии в наблюдаемой группе частота самостоятельных дефекаций в неделю составила  $1,39 \pm 0,99$  случая. Через 15 дней после начала приема минеральной воды «Зайчицкая горькая» этот показатель составил  $3,7 \pm 1,8$  случая ( $p < 0,001$ ).

Анализ клинических проявлений функционального запора на фоне приема сульфатно-магниевого минеральной воды показал статистически значимую положительную динамику большинства симптомов. До начала терапии стул менее трех раз в неделю отмечали 90,3% пациентов, тогда как после ее окончания — 29% ( $p = 0,0018$ ). При этом 32,2% пациентов отметили появление стула практически сразу же после приема минеральной воды. Также статистически значимо реже стали регистрироваться жалобы на необходимость натуживаться при дефекации ( $p < 0,001$ ) и ощущение неполного опорожнения кишечника ( $p = 0,009$ ) (табл. 2, рис.).

Большинство пациентов сообщили, что после 15 дней приема минеральной воды «Зайчицкая горькая» стул стал более мягким. Исходно 1–2-й типы стула по Бристольской шкале отмечали 83,9% пациентов. К концу терапии твердый стул был зарегистрирован только в 25,8% случаев ( $p = 0,002$ ), что косвенно указывает на уменьшение времени кишечного транзита.

Симптомы аноректальной обструкции и необходимость мануальных манипуляций не продемонстрировали существенной динамики: возможно, у данных пациентов запор был обусловлен нарушением акта дефекации (табл. 2, рис.).

В целом 74,2% пациентов оценили эффективность минеральной воды «Зайчицкая горькая» как хорошую, 16,1% — удовлетворительную, 9,7% не были полностью удовлетворены достигнутым эффектом.

На фоне приема минеральной воды «Зайчицкая горькая» не зарегистрировано серьезных нежелательных реакций. 29% пациентов сообщили о периодическом появлении легкой диареи, но лишь двое из них охарактеризовали ее как негативное явление.

## Заключение

Курсовой прием природной высокоминеральной сульфатно-магниевого воды «Зайчицкая горькая»

ведет к статистически значимому уменьшению основных симптомов функционального запора. Большинство пациентов оценивают послабляющий эффект минеральной воды как хороший. При этом не отмечается существенных нежелательных реакций.

Применение минеральной воды «Зайчицкая горькая» может быть терапией первой линии в лечении функционального запора до начала применения слабительных препаратов, а при необходимости и в комбинации с ними.

## Список литературы

1. Soares N. C., Ford A. C. Prevalence of, and risk factors for chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterology* 2011; 106: 1582–1591.
2. Lacy B. E., Mearin F., Chang L., et al. Bowel Disorders // *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–1407.
3. Ивашкин В. Т., Абдулхаков С. Р., Баранская Е. К. с соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2014; 5: 69–75.
4. Бурков С. Г., Касимцева Е. В., Агафонова Л. Ю. Изменения толстой кишки и рациональный выбор препарата для лечения хронического запора у пациентов старческого возраста // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015. — № 1. — С. 23–29.
5. Маев И. В., Черемушкин С. В., Кучерявый Ю. А., Черемушкина Н. В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV // *Consilium medicum* 2016; 18 (8): 79–85.
6. Petraccia L., Liberati G., Masciullo S. G., et al. Water, mineral waters and health // *Clinical nutrition* 2006; 25: 377–385.
7. Кручинина М. А., Пюрвеева К. В. Опыт применения чешских минеральных вод в гастроэнтерологической практике // *Кремлевская медицина* 2016; 1: 65–70.



# НПВП-гастропатия в поликлинической практике

**М. А. Осадчук**, д.м.н., проф., зав. кафедрой, заслуженный деятель науки России

**Н. В. Киреева**, к.м.н., доцент

**А. Е. Лазарева**, ассистент

**Д. А. Шорина**, ассистент

**А. А. Хударова**, клинический ординатор

**Е. Д. Миронова**, клинический ординатор

Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

## NSAID-gastropathy in polyclinical practice

M. A. Osadchuk, N. V. Kireeva, A. E. Lazareva, D. A. Shorina, A. A. Hudarova, E. D. Mironova  
First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

### Резюме

НПВП-гастропатия является одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем здравоохранения, стоящей на стыке многих терапевтических направлений. На сегодняшний день ацетилсалициловая кислота является одним из наиболее широко используемых лекарств в мире. По данным международных кардиологических и гастроэнтерологических ассоциаций, использование АСК в дозе 75 мг приводит к увеличению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в 2–4 раза. Данный факт обуславливает важность по ведению таких пациентов со стороны врачей — участковых терапевтов, а также профилактики НПВП-гастропатии среди населения в целом.

**Ключевые слова:** НПВП-гастропатия, профилактика, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы протонной помпы.

### Summary

NSAID-gastropathy is one of the most relevant medical and social problems of health care, which is at the crossroads of many therapeutic areas. Nowadays acetylsalicylic acid is one of the most widely used drugs in the world. According to the international cardiological and gastroenterological associations, the use of ASA in a dose of 75 mg leads to an increase in side effects from the gastrointestinal tract by 2–4 times. This fact determines the importance of the management of such patients by the doctors of the district physicians, as well as the prevention of NSAIDs-gastropathy in general.

**Key words:** NSAID-gastropathy, prophylaxis, acetylsalicylic acid, proton pump inhibitors.

НПВП-гастропатия по распространенности, наличию осложнений, нередко с фатальным исходом, является одной из актуальных проблем здравоохранения. По данным консенсуса Американской коллегии кардиологов и Американской коллегии гастроэнтерологов, использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75 мг приводит к увеличению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в 2–4 раза, особенно в комбинации с антикоагулянтами [2].

В настоящее время АСК в дозе 75–325 мг является одним из наиболее широко используемых лекарств в мире и краеугольным камнем терапии многих неинфекционных хронических заболеваний. В исследовании системы общественного здравоохранения Соединенных Штатов Америки National Health Interview Survey было продемонстрировано, что более трети взрослого населения регулярно принимают низкодозовую АСК. В Англии в рамках первичного звена здравоохранения в течение года выдается более 30 миллионов рецептов на АСК. Вме-

сте с тем ввиду отсутствия централизованного сбора информации о нежелательных реакциях и широкомасштабных эпидемиологических исследований трудно сделать вывод о распространенности НПВП-гастропатии в России. Однако стоит обратить внимание на объемы продаж нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в нашей стране. Так, только в 2013 году он составил 103 777 084 упаковок [1].

Впервые термин «НПВП-гастропатия» был предложен S. H. Roth в 1986 году, которым автор объединил группу заболеваний с характерными эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема НПВП. Побочные действия НПВП на слизистую оболочку желудка (СОЖ) ассоциированы с двумя основными механизмами: системным эффектом за счет ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и путем прямого токсического действия.

Из-за низкой константы диссоциации НПВП остаются в неионизированной липофильной форме в сильноокислой среде просве-



М. А. Осадчук



Н. В. Киреева



А. Е. Лазарева



Д. А. Шорина



А. А. Хударова



Е. Д. Миронова



Рисунок. Механизм действия НПВП [8]. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ФНО-α — Фактор некроза опухоли α; ИЛ — интерлейкин; ЦОГ 1,2 — Циклооксигеназа 1,2; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; (-) — ингибирование; (+) — активация

та желудка. Данное событие создает благоприятные условия для миграции препарата через СОЖ сквозь плазматические мембраны эпителиальных клеток, в которых происходит ионизация молекул. В результате свободные ионы водорода вызывают повреждение эпителиальных клеток [8].

Системный эффект НПВП обусловлен уменьшением синтеза простагландинов (ПГ) в СОЖ (рис.). Предполагается, что снижение способности СОЖ синтезировать ПГ Е2 и последующее влияние факторов агрессии пролонгируют повреждение СОЖ и после применения НПВП.

Существуют ряд факторов риска, обуславливающих развитие НПВП-гастропатии. К ним относятся возраст старше 65 лет (особенно более 70 лет), инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, использование двух и более НПВП, совместное применение НПВП с другими лекарственными препаратами (антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикоиды или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), употребление алкоголя и табака. Среди пациентов с НПВП-гастропатиями преобладают больные пожилого возраста из-за большего распространения у этой группы населения сердечно-

сосудистых заболеваний и патологии опорно-двигательного аппарата. Так, с возрастом риск осложнений НПВП-гастропатии увеличивается примерно на 4% в год, что, вероятно, связано с наличием полиорганной патологии.

В результате действия НПВП происходит ингибирование защитных ферментов и СОЖ становится более восприимчивой к повреждению, вызванному другими эндогенными или экзогенными факторами, такими как *H. pylori*. Вопрос о влиянии инфекции *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатии у пациентов, принимающих низкую дозу аспирина, неоднозначен. Риск развития язвенного дефекта при сочетанном действии *H. pylori* и НПВП на СОЖ возрастает в 61,1 раза [11]. Однако согласно Маастрихтскому соглашению V сделан вывод об отсутствии аддитивного и потенцирующего эффекта между инфекцией *H. pylori* и НПВП, хотя они являются независимыми факторами риска кровотечения у больных с ЯБ. Это диктует необходимость проведения эрадикации *H. pylori* у пациентов с ЯБ в анамнезе [9]. Однако в азиатском регионе, для которого характерна высокая распространенность инфекции *H. pylori* (более 20%), существуют разногласия в обоснованности использования стратегии «вы-

являй и лечи» *H. pylori*. Так, скрининг и лечение у *H. pylori*-положительных пациентов снижают риски НПВП-гастропатии только до начала использования НПВП или низких доз АСК, но отсутствует достоверное снижение рисков у пациентов, уже находящихся на длительной терапии НПВП. Так, в ряде работ было продемонстрировано, что частота кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП, составила 34%, а в группе контроля — 5,6%. Вместе с тем инфекция *H. pylori* диагностировалась чаще в группе пациентов с отсутствием кровотечения из верхних отделов ЖКТ в анамнезе (99,1% [98–100%];  $P < 0,001$ ) [5].

Клиническая картина НПВП-гастропатии характеризуется несоответствием между клинической симптоматикой и эндоскопической картиной. Для НПВП-гастропатии (табл. 1) свойственно отсутствие субъективной симптоматики, что получило название «немых» язв. Часть пациентов указывает на чувство дискомфорта в эпигастриальной области, диспепсические расстройства. Частыми симптомами являются гастроэзофагеальный рефлюкс (срыгивание и [или] изжога), отрыжка, вздутие живота, ранняя сытость и постпрандиальная тошнота. При этом у половины пациентов не обнаруживаются повреждения СОЖ по результатам гастроскопии. У другой части пациентов отсутствуют жалобы, но при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) диагностируются множественные эрозии или язвы. Нередко первыми клиническими признаками НПВП-гастропатии становятся серьезные осложнения, такие как перфорация и кровотечение. Следует отметить, что скрытое течение при НПВП-гастропатии, как правило, обусловлено фиксацией внимания больного на основном заболевании (ревматоидный полиартрит, остеоартроз и др.), а не истинным отсутствием симптоматики поражения верхних отделов ЖКТ.

Поскольку клинические симптомы не являются надежными показателями повреждения СОЖ, важно определить факторы, которые прогнозируют риск развития осложнений со стороны ЖКТ у пациентов,

принимаящих НПВП. Так, в группу высокого риска осложнений НПВП-гастропатии, составляющих 2–4 на 100 пациентов-лет, следует отнести язвенный анамнез, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе, прием низких доз аспирина (до 250 мг в сутки) и (или) других антитромботических средств, а в группу низкого риска (менее 0,5 на 100 пациентов-лет) входят: пожилой возраст (более 65 лет), курение, прием глюкокортикоидов, инфицированность *H. pylori* [7].

«Золотым» стандартом диагностики НПВП-гастропатий является ЭГДС. Язвы и эрозии, индуцированные НПВП, практически всегда возникают в антральном отделе желудка, при этом язвы чаще единичные, относительно небольшого размера и неглубокие. Для эрозий, ассоциированных с приемом НПВП, напротив, характерна множественность поражения (табл. 2). Морфологические изменения СОЖ при НПВП-гастропатии носят в основном неспецифический характер и соответствуют гистологической картине «химического» гастрита. Но, как правило, данная патология маскируется сопутствующим антральным гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

Профилактика НПВП-гастропатии направлена на прекращение приема препарата, что является наиболее эффективным средством протекции, но не всегда возможным. Вопрос о зависимости частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ и дозы НПВП остается открытым. В исследовании 2013 года было продемонстрировано, что при дозе аспирина до 100 мг риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ составил 2,6 (95 %-ный доверительный интервал (ДИ): 1,9–3,7), а для доз аспирина — 300–325 мг — 3,6 (95 % ДИ: 1,7–7,3) [12]. Результаты другого мета-анализа, который включал 33622 человек, получавших аспирин, против 32365 человек, принимающих плацебо, показали, что риск НПВП-гастропатии остается высоким при любой концентрации: от 50–162,5 мг в сутки (ОШ: 1,59; ДИ: 1,40–1,81) до 162,5–1500 мг в сутки (ОШ: 1,96; ДИ: 1,58–2,43) [6].

**Таблица 1**  
**Классификация НПВП-ассоциированных заболеваний**

| НПВП-гастропатии                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эрозии слизистой оболочки, язвы желудка и (или) двенадцатиперстной кишки</li> <li>• Осложнения (кровотечение, перфорации, пилоростеноз)</li> <li>• НПВП-энтеропатии</li> <li>• НПВП-ассоциированная диспепсия</li> </ul> |

**Таблица 2**  
**Эндоскопическая классификация по шкале Lanza для оценки поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [7]**

| Эндоскопическая картина | Количество баллов |
|-------------------------|-------------------|
| Отсутствие повреждений  | 0                 |
| Геморрагическая эрозия  | 1                 |
| Одна или две эрозии     | 2                 |
| 3–10 эрозий             | 3                 |
| Более 10 эрозий         | 4                 |

Таким образом, связь между приемом аспирина и манифестацией НПВП-гастропатии является доказанным фактором, поэтому для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуемая эффективная доза аспирина составляет 150 мг (ESC) или 162 мг (АНА/ACCF) [2]. Применение аспирина в модифицированных лекарственных формах с кишечнорастворимой оболочкой, буферизацией, не уменьшает риски возникновения НПВП-гастропатий. Это объясняется тем, что неблагоприятные эффекты НПВП на верхние отделы ЖКТ обусловлены их системными эффектами, а не прямым токсическим действием на слизистую.

Лечение НПВП-гастропатии представляет собой трудную задачу, поскольку полная отмена НПВП без назначения кислотосупрессивных препаратов не приводит к заживлению язв и эрозий у 60 % пациентов в течение ближайших 1–3 месяцев [4].

Внедрение в клиническую практику селективных (с-НПВП) ингибиторов циклооксигеназы ЦОГ-2 в конце 1990-х годов сулило революцию в терапии НПВП из-за сохранения противовоспалительного эффекта и меньшего риска осложнений. В частности,

прием цекоксиба реже сопровождается развитием НПВП-гастропатий, а частота кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ составила один эпизод на 100 пациентов-лет [10]. Тем не менее применение с-НПВП не является полностью безопасным: возникновение НПВП-гастропатии в группе лиц старше 65 лет, принимающих с-НПВП, в 1,9 раза превышает подобные показатели в группе контроля. К сожалению, при невозможности отмены НПВП врачи чаще всего вынуждены прибегать к использованию гастропротекторов, что является основным способом профилактики НПВП-гастропатии и носит экономически обоснованный характер. Для этих целей используются три группы препаратов: ингибиторы протонной помпы (ИПП), антагонисты  $H_2$ -рецепторов гистамина ( $H_2$ -блокаторы) и аналог ПГ мизопростол.

Синтетический аналог ПГ Е1 мизопростол был первым препаратом, одобренным для профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка, ассоциированных с приемом НПВП. Применение мизопростала в дозе 800 мкг в день превосходит по эффективности дозу 400 мкг в день в профилактике язв желудка (ОШ: 0,17 и 0,39 соответственно;  $p = 0,0055$ ). В обеих группах мизопростол вызывал диарею, хотя значительно чаще при использовании максимальной суточной дозы ( $p = 0,0012$ ). Проведенные исследования показали, что мизопростол сопоставим по эффективности с  $H_2$ -блокаторами и ИПП в снижении риска развития НПВП-гастропатии. Однако применение мизопростала ограничено частотой появления побочных эффектов со стороны ЖКТ прежде всего из-за спастического болевого синдрома по ходу кишечника и диареи, а также с наличием низкой комплаентности, связанной с приемом препарата четыре раза в сутки. Следует отметить, что и более низкие дозы мизопростала (400–600 мкг в день) эффективны в профилактике НПВП-гастропатий при наличии профиля побочных эффектов, аналогичных плацебо [6].

$H_2$ -блокаторы могут использоваться у лиц, принимающих низкие дозы АСК (100–175 мг), тогда как риск кро-

**Таблица 3**  
**Рекомендации по эрадикации *H. pylori* у пациентов, принимающих НПВП или низкие дозы АСК [5]**

| Пациенты                               | Высокий риск НПВП-гастропатий                                          | Низкий риск НПВП-гастропатий                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Эпизодически использующие НПВП         | Эрадикация <i>H. pylori</i> независимо от распространенности в регионе | Эрадикация <i>H. pylori</i> в регионах с низкой распространенностью (< 20%) экономически эффективна<br>Эрадикация <i>H. pylori</i> в регионах с высокой распространенностью противоречива |
| Постоянно использующие НПВП            | Эрадикация <i>H. pylori</i> и длительная терапия ИПП                   | Не рекомендуется                                                                                                                                                                          |
| Постоянно использующие низкие дозы АСК | Эрадикация <i>H. pylori</i> и (или) длительная терапия ИПП             | Данные противоречивы                                                                                                                                                                      |

вотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих АСК в дозе 300–500 мг, значительно ниже только при использовании ИПП [12]. В отличие от  $H_2$ -блокаторов, которые нивелируют только один путь образования соляной кислоты, ИПП ковалентно связываются с цистеином белка протонного насоса париетальной клетки, тем самым оказывая полное супрессивное действие на образование соляной кислоты в желудке. Как отмечается в Кокрановском обзоре, имеются ограниченные данные об использовании двойной дозы  $H_2$ -блокаторов для профилактики НПВП-гастропатии. Так использование двойной дозы  $H_2$ -блокаторов связано со статистически значимым снижением риска как развития язв желудка по сравнению с плацебо (ОШ: 0,44; ДИ: 0,26–0,74), так и язв двенадцатиперстной кишки (ОШ: 0,26; ДИ: 0,11–0,65). Однако нет прямых сравнений эффективности двойной дозы  $H_2$ -блокаторов и ИПП. Таким образом, следует признать тот факт, что ИПП эффективнее, чем  $H_2$ -блокаторы в стандартной дозе для снижения случаев возникновения НПВП-гастропатии [6]. Однако длительная терапия ИПП связана с развитием нежелательных побочных явлений, например, инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония, остеопороз, дефицит железа и витаминов, увеличение частоты развития пищевой аллергии. Также необходимо помнить, что профилактический эффект ИПП в отношении уменьшения повреждения или частоты кровотечения не распространяется дистальнее связки Трейтца. Из этого следует, что данная группа препаратов не защищает от развития НПВП-энтеропатии [3].

Антациды, препараты солей висмута, также обладающие гастропротективным эффектом, могут использоваться в качестве комбинированной терапии при лечении НПВП-индуцированных эрозий и небольших язв.

С учетом сказанного выше, для пациентов с высоким риском развития НПВП-гастропатии эрадикация *H. pylori* рассматривается как экономически эффективный метод профилактики. В регионах, где распространенность *H. pylori* низкая, стратегия «выявляй и лечи» может быть рекомендована даже пациентам с низким риском НПВП-гастропатии. Вместе с тем в регионах с высокой распространенностью *H. pylori* (более 20%) скрининг и лечение инфекции вызывает сомнения у пациентов низкого риска НПВП-гастропатий. Скрининг и эрадикация *H. pylori* у пациентов, длительно принимающих НПВП, по-прежнему является необязательной, хотя и может снизить риски осложнений со стороны ЖКТ, ассоциированных с приемом НПВП [6] (табл. 3).

#### Список литературы

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.А., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». // Современная ревматология. 2015; 9 (1): 4–23.
2. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. // J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1502–1517.
3. А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Н.В. Киреева, А.А. Хударова, Е.Е. Ачкасов НПВП-индуцированная энтеропатия: современное состояние проблемы. Тера-

певтический архив. 2018; 08: 95–100. doi: org/10.26442/terarkh201890895–100.

4. Хударова А., Осадчук М. НПВП-гастропатии: прогнозирование течения и исходов // Врач. — 2018; 29 (5): 17–23. doi: 10.29296/25877305–2018–05–04.
5. Garcia Rodriguez L. A., Martín-Pérez M., Hennekens C. H., Rothwell P. M., Lanás A. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies. PLoS One. 2016; 11: e0160046.
6. Chi T. Y., Zhu H. M., Zhang M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. Medicine (Baltimore). 2018 May; 97 (18): e0665. doi: 10.1097/MD.00000000000010665.
7. Lanza F. L., Chan F. K., Quigley E. M. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. // Am J Gastroenterol. 2009; 104: 728–738.
8. Lavie C. J., Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. // Curr Probl Cardiol. 2017 May; 42 (5): 146–164. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.01.006. Epub 2017 Feb 1.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Gisbert J. P., Kuipers E. J., Axon A. T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D. Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T. I., Ruge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E. M. 20; Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report Gut. 2017 Jan; 66 (1): 6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016–312288. Epub 2016 Oct 5.
10. Moore A., Makinson G., Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. // Arthritis Res Ther 2013; 15 (1): 6.
11. Venerino M., Malfertheiner P. Interaction of Helicobacter pylori infection and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Gastric and Duodenal Ulcers // Helicobacter. 2010. Vol. 15. P. 239–250.
12. Szabó I. L., Mátyás R., Hegyi P., Garami A., Illés A., Sáriós P., Bajor J., Szűcs A., Mosztbacher D., Márta K., Szemes K., Csekő K., Kóvári B., Rumbus Z., Vincze Á. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. J Gastrointest Liver Dis. 2017 Dec; 26 (4): 395–402. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.264.hra.



# Суточная рН-импедансометрия верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Исследовать или не исследовать?

**В. И. Симаненков**, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>1</sup>

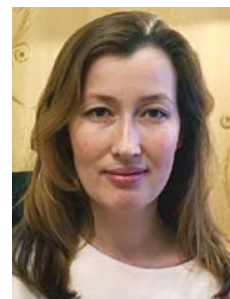
**Н. Б. Лищук**, ассистент<sup>1</sup>

**П. А. Захарова**, ведущий гастроэнтеролог<sup>2</sup>

**С. В. Тихонов**, к.м.н., доцент<sup>1</sup>



В.И. Симаненков



Н.Б. Лищук



П.А. Захарова



С.В. Тихонов

<sup>1</sup>Кафедра терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Клиника «СМТ», г. Санкт-Петербург

## *Daily pH-impedance of upper gastrointestinal tract. To explore or not to explore?*

V.I. Simanenkov, S.V. Tikhonov, N.B. Lishchuk, P.A. Zakharova

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

### Резюме

Статья посвящена диагностике ГЭРБ, применению суточной рН-метрии и многоканальной рН-импедансометрии пищевода, трудностям интерпретации данных исследований. В статье представлены клинические случаи, в которых проведение суточной рН-импедансометрии способствовало подтверждению или опровержению диагноза ГЭРБ, а также оптимизации проводимого лечения.

Ключевые слова: ГЭРБ, суточная рН-метрия, многоканальная внутрипросветная рН-импедансометрия пищевода.

### Summary

This article describes the possibility of diagnosis of GERD, indications for use of daily esophageal pH-metry and pH-impedancemetry, difficulties in interpreting the data from these studies. The article presents clinical cases in which the conduct of daily pH impedance has helped to confirm or to refute the diagnosis of GERD, and it optimized the treatment.

Key words: GERD, esophageal 24-hour pH-metry and pH-impedancemetry.

## Введение

В соответствии с действующим стандартом специализированной медицинской помощи МЗ РФ от 2012 года при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) суточная рН-метрия должна проводиться каждому пациенту с данной патологией [1]. Учитывая высокую встречаемость изжоги в Российской Федерации (по результатам исследования МЭГРЕ 13,3 % популяции), недоступность аппаратуры для проведения рН-метрии в большинстве отечественных медицинских учреждений — стандарт от 2012 года, как правило, оказывается трудновыполнимым [2].

Проведенные в последние десятилетия клинические исследования, посвященные изучению патогенеза ГЭРБ, продемонстрировали значимую роль в патогенезе рефлюксной болезни неких рефлюксов, что обуславливает большую диагностическую значимость суточной рН-импедансометрии — более дорогостоящего, а значит, еще менее доступного диагностического подхода [3]. Так, ведущими экспертами-гастроэнтерологами в Лионском консенсусе от 2018 года обозначено, что суточная рН-импедансометрия является «золотым» стандартом диагностики патологических гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), но данный диагностический подход является дорогостоящим, трудозатратным и недоступным повсеместно даже в странах Европейского союза [4].

## Методология и диагностическая значимость суточной рН-метрии и суточной рН-импедансометрии

Проведение суточной рН и рН-импедансометрии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) позволило детально изучить патогенез и разработать критерии постановки диагноза ГЭРБ.

В процессе проведения суточной рН-метрии пищевода диагностируются кислые ( $\text{pH} < 4,0$ ) ГЭР, что позволяет определить суммарную экспозицию кислого болюса в пищеводе, а также рассчитать интегральный показатель кислой формы ГЭРБ — индекс DeMeester (в норме до 14,7) [5, 6].

Суточная многоканальная внутрипросветная рН-импедансометрия пищевода позволяет определять все типы ГЭР вне зависимости от кислотности и физических характеристик рефлюктата. Метод основан на измерении величины сопротивления (импеданса) между несколькими электродами, расположенными на зонде. Таким образом, по ретроградному движению болюса, динамике импеданса можно регистрировать эпизоды ГЭР, оценивать высоту его распространения, клиренс болюса, определять его

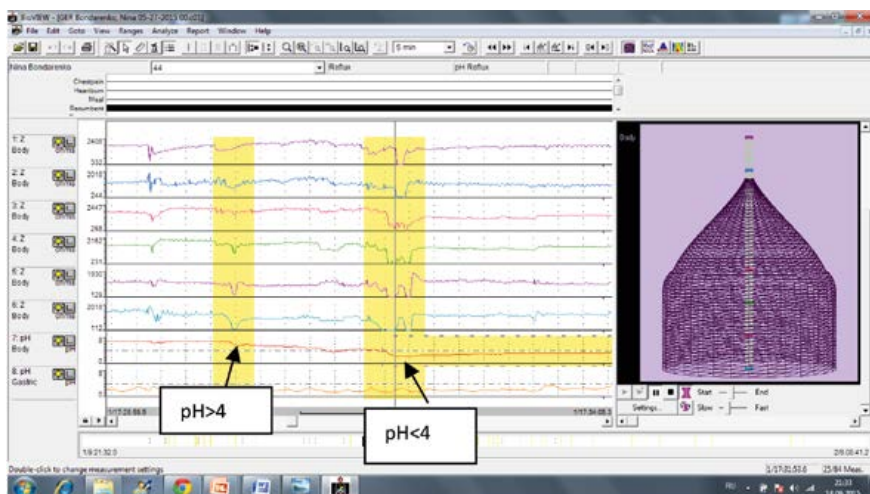


Рисунок 1. pH-импедансометрии пищевода, графическое изображение болюса, демонстрация кислого и некислого рефлюксов.

состав по величине импеданса. Комбинированное проведение суточной рН и рН-импедансометрии позволяет дифференцировать кислые ( $\text{pH} < 4,0$ ), слабокислые ( $\text{pH} = 4,0\text{--}7,0$ ) и щелочные ( $\text{pH} > 7$ ) ГЭР [7, 8].

#### Основные показания к применению рН-импедансометрии пищевода

В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями суточное рН-метрическое или рН-импедансометрическое исследование показано в следующих клинических ситуациях [9, 10, 11]:

- сохранение симптомов ГЭРБ на фоне адекватной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП);
- симптоматика ГЭРБ при подозрении на гипоацидные и анацидные состояния (резекция желудка в анамнезе, атрофический гастрит);
- атипичная симптоматика и (или) внепищеводные проявления ГЭРБ (хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, хронический ларингит, эрозии зубной эмали);
- оценка показаний к хирургическому лечению ГЭРБ и оценка эффективности оперативного вмешательства.

Критерии выбора варианта суточного исследования у пациента с ГЭРБ были обозначены экспертами в Лионском консенсусе [4]:

- в случае проведения исследования не на фоне терапии ИПП

выбор между рН-метрией и рН-импедансометрией определяется доступностью и стоимостью данных методов диагностики;

- в случае необходимости проведения исследования на фоне терапии ИПП рН-импедансометрия является единственным вариантом выбора;
- рН-импедансометрия является «золотым» стандартом диагностики ГЭР, поскольку позволяет выявлять некислые рефлюксы, вклад которых в патогенез ГЭРБ максимален у пациентов с тяжелыми формами рефлюксного эзофагита, пищевода Барретта и аденокарциномой пищевода [6].

В клинической практике перед лечащим врачом нередко стоит выбор варианта проведения суточного исследования — на фоне отмены или терапии ИПП. Суточная рН-импедансометрия может проводиться на фоне отмены ИПП в следующих клинических ситуациях [7, 8]:

- впервые проводимое исследование;
- недоказанная ГЭРБ у пациентов с беспокоящей симптоматикой, но отсутствием изменений в пищеводе для проведения дифференциального диагноза между неэрозивной формой рефлюксной болезнью (НЭРБ), гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой;
- пациенты с рефлюксным эзофагитом на стадиях А или В по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

Суточный рН-импедансомониторинг желательнее проводить на фоне терапии двойными дозами ИПП в следующих клинических ситуациях:

- пациенты, у которых отмечается неэффективность стандартной кислотосупрессивной терапии;
- пациенты с рефлюксным эзофагитом на стадиях С и D по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации;
- пациенты с гистологически подтвержденным пищеводом Барретта, пептической стриктурой пищевода;
- пациенты с  $\text{pH} < 4,0$  в пищеводе в течение более чем 6% суточного времени (т.е. с диагностированной в процессе предыдущего исследования кислой формой ГЭРБ).

#### Методологические сложности оценки результатов суточной рН-метрии и рН-импедансометрии

В процессе проведения и оценки результатов суточных рН и рН-импедансометрических исследований практикующий врач сталкивается с рядом методологических сложностей.

Так, результаты суточного исследования могут быть крайне вариабельны в зависимости от методологии постановки рН-метрического (импедансометрического) зонда. Применяемые в настоящее время референсные значения показателей, используемых для постановки диагноза ГЭРБ, являются применимыми при постановке дистального пищевода датчика на 5 см выше НПС.

Таким образом, при анализе результатов суточного рН-метрического (импедансометрического исследования) крайне важной является информация о методологии постановки зонда. рН-метрический зонд может быть установлен пошаговым методом, ориентируясь на показатели кислотности с рН-метрических датчиков, под контролем рентгена и манометрического исследования [9].

В случае использования пошагового метода постановки зонда, в процессе которого врач в зависимости от изменения кислотности среды определяется

**Таблица**

**Нормальные значения pH-импедансометрических показателей (95-процентный интервал) относительно 5 см над НПС, полученные в исследованиях S. Shay и F. Zerbib**

| Показатель (95%-ный интервал) относительно 5 см над НПС | Исследование S. Shay и соавт. (2004) | Исследование F. Zerbib и соавт. (2005) |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Кислые ГЭР (pH < 4,0)                                   | 55                                   | 50                                     |
| Слабокислые ГЭР (4,0 < pH < 6,5–7,0)*                   | 26                                   | 33                                     |
| Слабощелочные ГЭР (pH > 6,5–7,0)                        | До 1                                 | До 15                                  |
| Сверхрефлюксы                                           | До 4                                 | Нет данных                             |
| Общее количество ГЭР                                    | 73                                   | 75                                     |
| Экспозиция кислоты (%)                                  | 1,4                                  | 2                                      |
| Экспозиция болюса (%)                                   | 6,3                                  | 5                                      |
| Жидкие ГЭР                                              | Нет данных                           | До 55                                  |
| Газовые ГЭР                                             | Нет данных                           | До 30                                  |
| Смешанные ГЭР                                           | Нет данных                           | До 42                                  |
| Клиренс кислоты, с                                      | –                                    | 87                                     |
| Клиренс болюса, с                                       | Меньше 44                            | 20                                     |

Примечание: \* — для классификации рефлюксов по уровню кислотности в исследовании F. Zerbib и соавт. использовалась модификация Португальского консенсуса, когда в качестве слабощелочных рефлюксов учитываются все рефлюксы с pH > 6,5, тогда как в исследовании S. Shay слабощелочным считался ГЭР с pH > 7,0.

с локализацией зоны НПС, могут возникать грубые ошибки, приводящие к искажению полученных данных. При постановке зонда ниже положенных 5 см полученные значения будут свидетельствовать о патологическом характере ГЭР, в случае расположения датчика выше положенных 5 см значения будут близки к референсным даже у пациентов с тяжелой формой ГЭРБ. В случае рентгеноскопии датчик устанавливается на уровне 5 см над уровнем диафрагмы, а в случае манометрического исследования — на 5 см выше зоны повышенного давления, соответствующего проксимальному началу нижнего пищеводного сфинктера. Однако в случае рентгенологического контроля и наличия выраженной ГПОД, pH-метрический датчик может локализоваться на уровне и даже ниже НПС, что может негативно влиять на трактовку полученных результатов. Следует отметить, что методом «золотого» стандарта для определения правильной экспозиции зонда является манометрия пищевода. В настоящее время существуют pH-импедансометры в комплекте с локатором НПС, методология которого основана также на принципах манометрии (определение зоны повышенного давления в пищеводе). При низком базальном давлении НПС точная постановка дистального пищеводного датчика также является трудновыполнимой.

Методологические сложности трактовки результатов pH-метрического (импедансометрического) исследования также могут быть связаны с дискуссируемостью используемых в клинической практике референсных значений.

Сложностью в интерпретации полученных данных является разная чувствительность и специфичность приборов различных фирм-производителей, а также тот факт, что используемые

нормы были получены на ограниченном числе здоровых добровольцев и в разных популяционных группах.

Наиболее часто применяемый критерий (индекс DeMeester) для постановки диагноза кислой ГЭРБ был принят около 30 лет назад. Основным показателем, используемым для определения индекса DeMeester, является процент времени, в течение которого в пищеводе pH было менее 4,0. Так, для постановки диагноза ГЭРБ он дол-

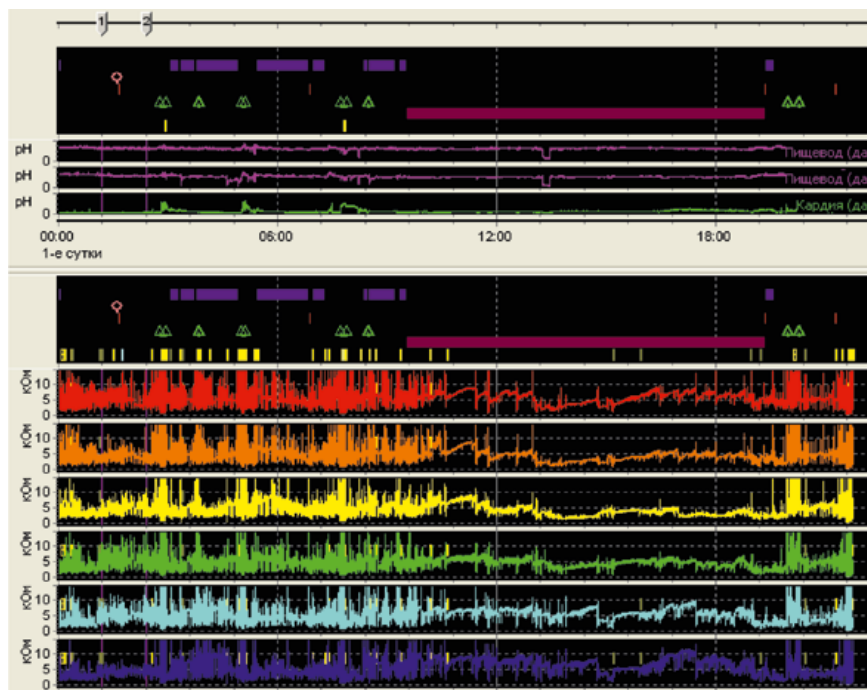


Рисунок 2. Суточная pH-импедансометрия пациентки с функциональной изжогой.

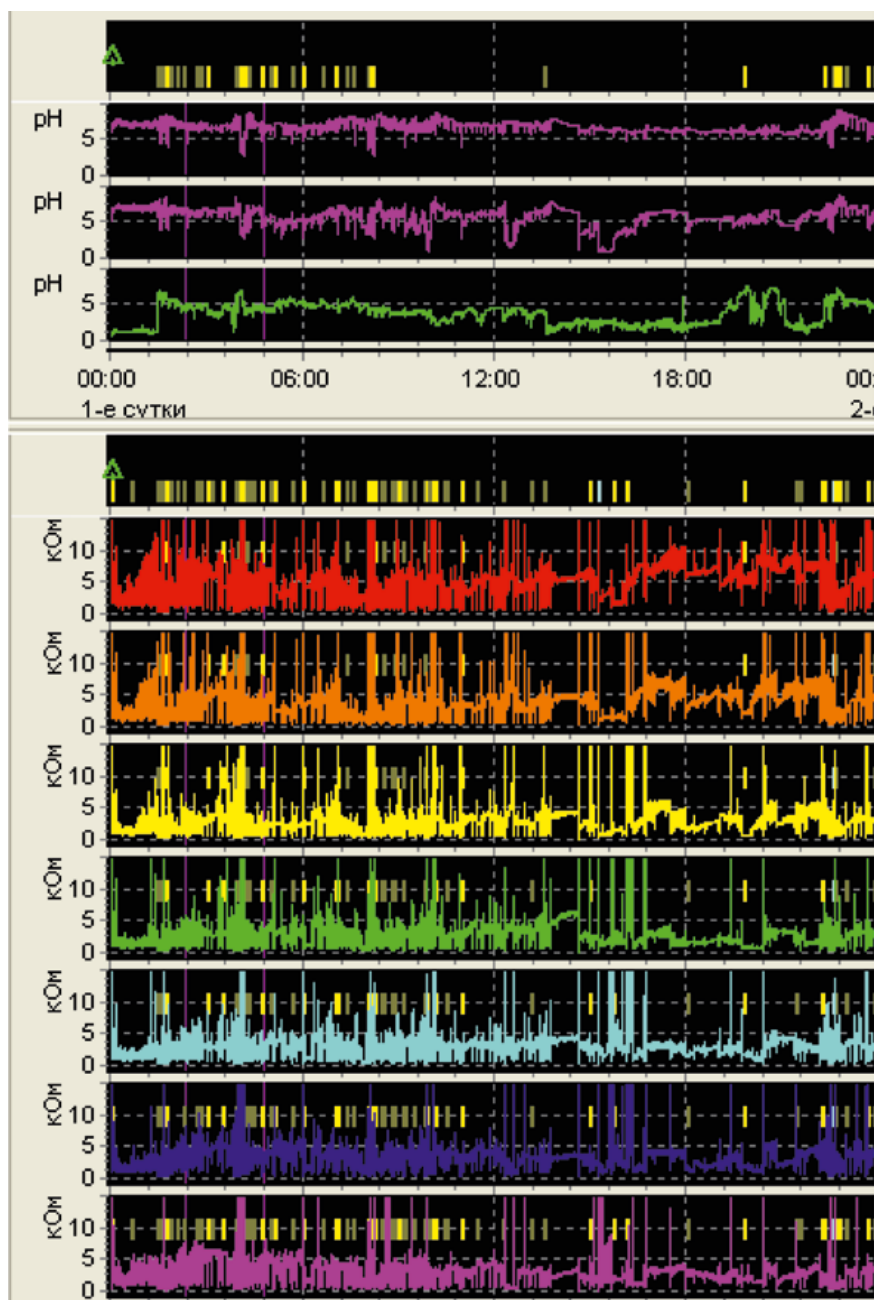


Рисунок 3. Суточная рН-импедансометрия пациента 70 лет с внепищеводными проявлениями ГЭРБ по типу рефлюксного ларингита.

жен быть более 4% в течение суток. Однако в последнем согласительном документе по ГЭРБ — Лионском консенсусе от 2018 года данный процент времени с  $\text{pH} < 4,0$  в пищеводе должен быть уже больше 6% [4], что ставит под сомнение применимость индекса DeMeester в настоящее время.

Используемые в настоящее время нормальные рН-импедансометрические значения для здоровой популяции были получены около 10 лет назад в двух исследованиях, проведенных в США и Европе [11, 12]. Значения,

полученные в данных исследованиях, также имеют существенные различия.

Несмотря на сходства показателей, результаты, полученные в американском и европейском исследованиях, имеют и существенные различия по количеству слабощелочных рефлюксов, что затрудняет диагностику некислотной формы ГЭРБ. Также не до конца изучен вопрос нормального количества проксимальных, газовых и смешанных рефлюксов, что требует дальнейших крупных эпидемиологических многоцентровых исследований, в том числе

и на здоровых добровольцах, чтобы унифицировать подход к интерпретации данных исследований.

В 2018 году был опубликован новый согласительный документ — Лионский консенсус, который внес свои коррективы и в интерпретацию рН-импедансометрических показателей у пациентов с ГЭРБ: процент времени с  $\text{pH} < 4,0$  в пищеводе ниже 4% является нормой, а выше 6% является патологией; количество ГЭР в течение суток менее 40 является нормальным, а более 80 — патологическим; количество эпизодов рефлюкса является дополнительным показателем, который следует использовать, когда процент времени с  $\text{pH} < 4,0$  менее 6% [4].

Несмотря на приведенные выше методологические сложности, возникающие при проведении суточных рН-метрических (импедансометрических) исследований, данный метод диагностики наряду с клинической оценкой симптоматики заболевания и эзофагогастродуоденоскопией является определяющим в плане подтверждения или исключения диагноза ГЭРБ и определения тактики и стратегии курации пациента.

Во второй части статьи вниманию читателей представлены четыре клинических случая, в которых проведение суточной рН-импедансометрии способствовало подтверждению или опровержению диагноза ГЭРБ, а также оптимизации проводимого лечения.

### Клинический пример 1

*Пациентка 49 лет  
с функциональной изжогой*

Пациентка испытывала в течение года постоянную сухость, привкус кислоты в ротовой полости, покалывание на кончике языка, ежедневную изжогу. За восемь месяцев потеря веса больной на фоне соблюдения диеты составила 8 кг. При проведении эзофагогастроскопии патологических изменений в слизистой пищевода и желудка диагностировано не было. Клинические и биохимические анализы крови диагностически значимых отклонений от нормы не выявляли. На фоне стандартной кислотосупрессивной терапии в течение двух месяцев симптоматика заболевания без динамики.

При проведении суточного рН-импедансометрического исследования у больной были выявлены 42 кратковременных дистальных ГЭР, проксимальные ГЭР не определялись, все рефлюксы в течение суток являлись кислыми. Общее время с  $\text{pH} < 4,0$  составило 3,8 %. Ни один из эпизодов изжоги, возникавших пять раз в течение суток, не был ассоциирован с эпизодами ГЭР. Вышеописанные показатели являются нормальными для популяции, что позволило поставить пациентке диагноз функциональной изжоги. Суточная рН-импедансограмма пациентки представлена на рис. 2.

В дальнейшем у пациентки был диагностирован дебют шизофрении, на фоне инициации терапии нейролептиками пищеводная симптоматика полностью купировалась.

### Клинический пример 2

*Пациент 70 лет с внепищеводными проявлениями ГЭРБ по типу рефлюксного ларингита*

В течение года больной отмечал осиплость голоса, боли в горле, усиливающиеся после сна в положении на правом боку. Неоднократно получал курсы антибактериальной терапии по поводу хронического тонзиллита и фарингита. При проведении ФГДС выявлена недостаточность кардии, слизистая пищевода гиперемирована в дистальном отделе. Учитывая подозрение на внепищеводные проявления ГЭРБ, пациенту была проведена суточная рН-импедансометрия. Результаты исследования представлены на рис. 3.

При проведении суточной рН-импедансометрии у пациента были диагностированы 99 ГЭР, 55 из которых являлись кислыми, а 44 — слабокислыми. Общее время с  $\text{pH} < 4,0$  в пищеводе составило 9,33 %, 9 кислых и 11 слабокислых ГЭР в течение суток являлись проксимальными, что позволило подтвердить наличие внепищеводной формы ГЭРБ.

Пациенту назначена терапия ИПП в двойной дозе на три месяца в комбинации с препаратами альгиновой кислоты. Через шесть недель осиплость голоса и боли в горле значительно уменьшились, через 11 недель симптоматика полностью купировалась.

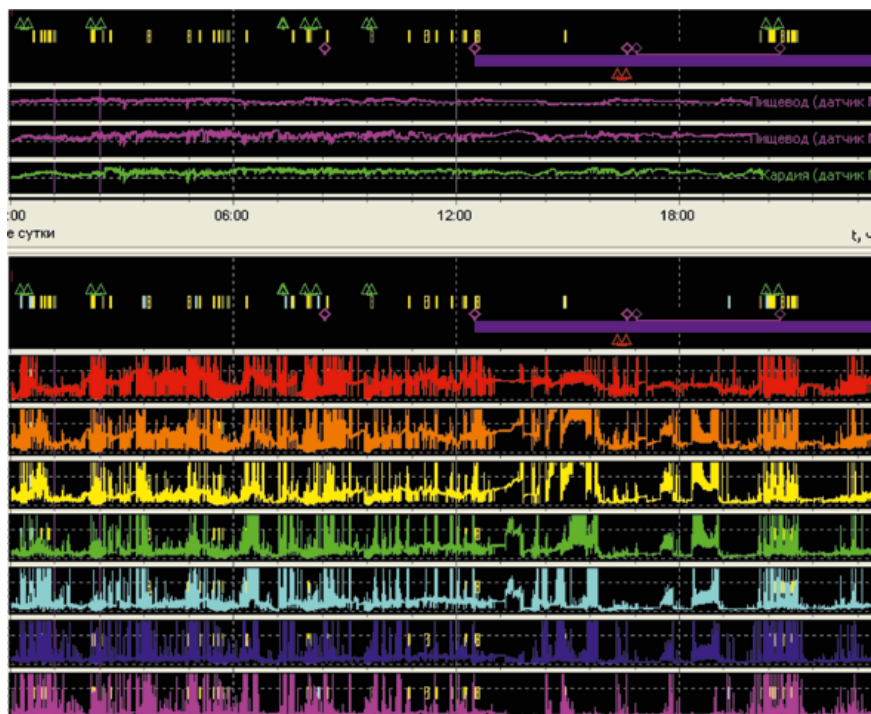


Рисунок 4. Суточная рН-импедансометрия пациента 63 лет выявленным анацидным гастритом и рефлюксным эзофагитом стадии А.

### Клинический пример 3

*Пациентка 63 лет с выявленным анацидным гастритом и рефлюксным эзофагитом А стадии*

У пациентки с жалобами на постоянную тяжесть в эпигастрии, частую регургитацию при проведении эзофагогастроскопии был выявлен эрозивный эзофагит стадии А по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации. На фоне двухмесячной стандартной кислотосупрессивной терапии в комбинации с прокинетики положительной динамики в плане заживления рефлюксного эзофагита не отмечалось. Больная была направлена на проведение суточной рН-импедансометрии. Результаты исследования приводятся на рис. 4.

В процессе проведения суточной рН-импедансометрии рН в кардиальном отделе желудка у пациентки находилось на уровне 6,9. Импедансометрические датчики, располагавшиеся в пищеводе, определяли 28 слабокислых и 11 щелочных ГЭР в течение суток. Вышеприведенные данные позволили диагностировать у пациентки анацидный гастрит, сочетающийся с не кислыми ГЭР. Диагноз аутоиммунного гастрита был подтвержден выявлением в анализе крови антител к париетальным клеткам. На фоне терапии пре-

паратами, содержащими альгиновую кислоту, прокинетику и урсодезоксихолевой кислотой регургитация и тяжесть в эпигастрии значительно уменьшились. Через два с половиной месяца у пациентки отмечалась эпителизация эрозии в пищеводе.

### Клинический пример 4

*Пациентка 39 лет с рецидивом грыжи пищеводного отверстия диафрагмы после бариатрического оперативного вмешательства*

Пациентка испытывает постоянную изжогу, возникающую до или после приемов пищи, периодические спазмы по ходу пищевода. Пять лет назад она была прооперирована (лапароскопическая фундопликация по Ниссену) по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы 2–3 степени. В течение двух лет после операции симптоматика ГЭРБ не беспокоила, однако затем изжога возобновилась. В течение шести месяцев пациентка получает постоянную терапию ИПП без значимого клинического эффекта.

По данным эзофагогастроскопии у пациентки диагностируются грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, эрозивный эзофагит стадии В по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

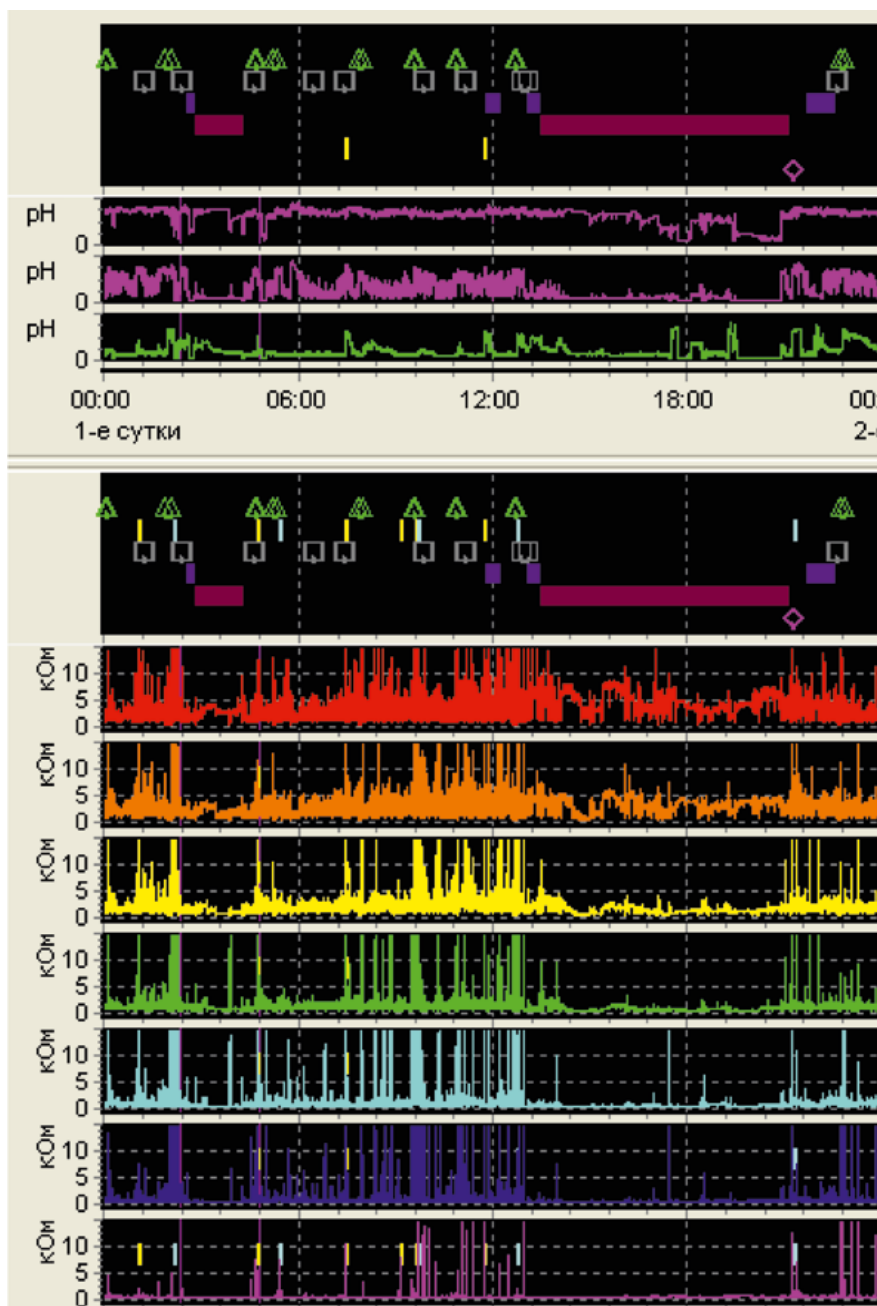


Рисунок 5. Суточная рН-импедансометрия пациентки с рецидивом грыжи пищеводного отверстия диафрагмы после проведенной фундопликации.

Пациентке была проведена суточная рН-импедансометрия. рН-метрический зонд был установлен под контролем рентгена на 5 см выше уровня диафрагмы. Результаты исследования представлены на рис. 5.

Несмотря на постановку рН-импедансометрического зонда под контролем рентгеноскопии, датчик, располагавшийся на 5 см выше линии диафрагмы, демонстрирует, что рН в пищеводе было менее 4,0 в течение 72,91 % суточного времени. Следует отметить, что на датчике, располагав-

шемся на 15 см выше НПС, процент времени с  $\text{pH} < 4,0$  в течение суток равнялся 12 %, что является патологией даже для дистального датчика. Вышеописанные отклонения позволили заподозрить у пациентки рецидив грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Данный диагноз подтвердился при проведении рентгенологического исследования верхних отделов ЖКТ с барием.

Пациентка была направлена к хирургу для решения вопроса о повторном оперативном лечении.

## Заключение

По мнению экспертов, принимавших участие в создании Лионского консенсуса, ГЭРБ является сложным комплексным заболеванием с гетерогенной симптоматикой и мультифакториальным патогенезом, для которого неэффективны упрощенные диагностические алгоритмы и безоговорочные (категоричные) классификации [4].

Суточное рН-импедансометрическое исследование является основным методом диагностики, позволяющим детально разобраться в генезе основных пищеводных жалоб, что позволяет опровергнуть или подтвердить диагноз ГЭРБ, а также оптимизировать проводимую лекарственную терапию.

## Список литературы

1. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 года N722н — Приложение. Стандарт специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. <http://docs.cntd.ru/document/902385306>.
2. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России. Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2009; 6: 4–12.
3. Hershovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26 (4): 367–78.
4. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* Published Online First: 03 February 2018. doi:10.1136/gutjnl-2017-314722.
5. Devault K. R. Esophageal pH and motility testing. *AGA Institute Postgraduate Course.* 2009; 5: 30–31.
6. Sifrim D., Dupont L., Blondeau K. et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut.* 2005; 54: 449–54.
7. Кайбышева В. О., Сторонова О. А., Трухманов А. С., Ивашкин В. Т. Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. *РЖГТК.* 2013; 2: 4–16.
8. Castell D. O., Tutuian R. Diagnosis of GERD: Multichannel intraluminal impedance. *Practical Gastroenterol.* 2005; 5: 13–29.
9. Tutuian R., Castell D. O. Multichannel intraluminal impedance: General principles and technical issues. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2005; 15: 257–264.
10. Трухманов А. С., Кайбышева В. О. рН-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. В. Т. Ивашкина. — М.: ИД «Медпрактика-М», 2013. 32 с.
11. Shay et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jun; 99 (6): 1037–43.
12. Zeribib F, des Varannes SB, Roman S, Pouderoux P, Artigue F, Chaput U, Mion F, Caillol F et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 1011–21.



# Эозинофильный гастроэнтерит. Клинический случай

О. Н. Минушкин, зав. кафедрой<sup>1</sup>

А. Е. Евсиков, ассистент<sup>1</sup>

А. М. Чеботарева, ассистент<sup>1</sup>

Л. В. Баркалова, зав. консультативным центром<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 51» Департамента здравоохранения г. Москвы



О. Н. Минушкин

## *Eosinophilic gastroenteritis. Clinical case*

O. N. Minushkin, A. E. Evsikov, A. M. Chebotareva, L. V. Barkalova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, City Clinical Hospital No. 51; Moscow, Russia

### Резюме

В статье описан больной с редким заболеванием желудочно-кишечного тракта — эозинофильным гастроэнтеритом, мышечно-серозной формой заболевания (с наличием эозинофильной инфильтрации и эозинофильным асцитом).

Ключевые слова: эозинофильный гастроэнтерит, асцит, эозинофилия.

### Summary

The article describes a patient with a rare disease of the gastrointestinal tract: eosinophilic gastroenteritis with a muscular-serous form of the disease (with eosinophilic infiltration and eosinophilic ascites).

Key words: eosinophilic gastroenteritis, ascites, eosinophilia.

## Введение

Эозинофильный гастроэнтерит относится к группе редких гастроинтестинальных заболеваний, характеризующихся эозинофильной инфильтрацией стенки различных отделов пищеварительного тракта, сопровождающихся желудочно-кишечными симптомами и периферической эозинофилией (при отсутствии других объясняющих ее причин).

В настоящее время выделяют [10]:

- эозинофильный эзофагит;
- эозинофильный гастрит;
- эозинофильный гастроэнтерит;
- эозинофильный энтерит;
- эозинофильный колит.

В последние десятилетия отмечается рост эозинофильных гастроинтестинальных поражений. Так, с 1937 до 2002 г. в литературе было описано всего около 250 случаев эозинофильного гастроэнтерита, а уже в 2017 г., по данным только одного популяционного исследования, проведенного в США, распространенность эозинофильного гастроэнтерита составила 5,1 на 100 тыс. человек, а эозинофильного колита — 2,1 на 100 тыс. [7]. Эо-

зинофильные гастроинтестинальные заболевания чаще встречаются у лиц европеоидной расы. Чаще страдают мужчины третьей декады жизни, а также дети. По разным данным, аллергологический анамнез отягощен у 25–75% больных, страдающих эозинофильными заболеваниями желудочно-кишечного тракта [5, 7].

Этиология эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний до сих пор остается неизвестной. Предполагается, что ведущую роль играет пищевая аллергия, которая встречается более чем у половины больных. В основе патогенеза лежит иммунная реакция на аллерген, которая может реализовываться IgE-опосредованными и не-IgE-опосредованными механизмами. Важную роль в патогенезе заболевания играют Т-хелперы второго типа, цитокины и другие медиаторы, такие как эотаксин-1 и интерлейкин-5, активация которых приводит к инфильтрации эозинофилами слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника, которые в процессе дегрануляции повреждают стенку кишки (A. Keshavarzian et al., 1985). Морфологической основой заболе-

вания является иммунное воспаление с эозинофильной инфильтрацией стенки ЖКТ. Эозинофильные поражения могут возникать в любом отделе желудочно-кишечного тракта, начиная с пищевода, и могут носить локальный или диффузный (распространенный) характер [9].

В современной классификации представлены три формы эозинофильного гастроэнтерита в зависимости от глубины распространения воспалительной инфильтрации стенки: слизистая, мышечная и серозная (N. C. Klein и соавт., 1970), что в совокупности с локализацией поражения обуславливает клиническую картину заболевания [8].

Наиболее часто встречается поражение слизистой оболочки (57% больных), которое клинически проявляется такими симптомами, как тошнота, рвота, диарея, железодефицитная анемия, мальабсорбция — энтеропатическая потеря белка, возможно развитие анемии хронических заболеваний. Эндоскопически выявляются неспецифические признаки: гиперемия, отек, эритема слизистой оболочки, повышенная ранимость,

эрозии или изъязвления, иногда сопровождающиеся кровотечениями, полипы. Эндоскопическая и гистологическая картина как в желудке, так и в кишечнике нередко может быть нормальной.

Мышечная форма эозинофильного гастроэнтерита выявляется у 30 % больных. Патологический процесс проявляется утолщением пораженных стенок и непроходимостью кишечника (обструкция тощей кишки — наиболее частый вариант течения этой формы заболевания).

Серозная форма эозинофильного гастроэнтерита встречается у 13 % больных. Клинические проявления обычно начинаются с асцита, при этом асцитический выпот содержит большое количество эозинофилов; иногда сопровождается симптомами кишечной непроходимости. Согласно последним данным, гистологическими критериями эозинофильного гастроэнтерита является обнаружение более 30 эозинофилов в поле зрения, что сопровождается признаками эозинофильной дегрануляции и может распространяться на мышечную или подслизистую оболочку. В пищеварительной системе эозинофилы играют важную роль в защите от глистных инвазий и обычно локализуются в слизистой оболочке практически всех отделов ЖКТ. В зависимости от отдела ЖКТ нормальное содержание эозинофилов варьирует: пищевод — эозинофилов нет, антральный отдел желудка — менее 10 эозинофилов в поле зрения, ДПК — менее 25 эозинофилов в поле зрения, ободочная кишка — 10–20 эозинофилов в поле зрения. Однако у 30 % больных, особенно при мышечных и серозных формах, эозинофильная инфильтрация не определяется [6].

Клиническое течение эозинофильного гастроэнтерита может быть представлено несколькими вариантами: единичная атака, рецидивирующее течение или хроническое персистирующее течение. В литературе описано самостоятельное обратное развитие заболевания при отсутствии терапии у 60 % больных, описано также прогрессирующее течение с развитием осложнений выраженной мальабсорбцией, или перфорацией [5].

Лечение эозинофильных заболеваний к настоящему времени не разработано. Показана высокая эффективность элиминационных диет. У детей используется элементная диета (полное замещение рациона энтеральной смесью на основе аминокислот), а также эмпирическая элиминационная диета. Показала свою эффективность SFED-диета (Six Food Elimination Diet) которая подразумевает исключение шести наиболее известных аллергенов, содержащихся в молоке, яйцах, пшенице, сое, орехах, рыбе и морепродуктах. Было показано, что у 90 % детей при соблюдении такой диеты к шести месяцам полностью редуцируются клинические проявления. У взрослых наиболее часто применяется диета с устранением определенных продуктов, к которым доказана сенситизация (IgE, IgG-ориентированные диеты) [8].

Из фармакологических препаратов наиболее часто используются глюкокортикостероиды: преднизолон в дозе 20–40 мг в сутки в течение 2–6 недель. В исследовании Chen et al. при назначении преднизолона в дозе 10–40 мг в сутки в течение двух недель наблюдалось полное разрешение асцита. Однако более чем у трети пациентов был зафиксирован рецидив в течение 12 месяцев, и 13 % потребовали более длительного использования преднизолона в дозе 5–10 мг, а также назначение азатиоприна и 6-меркаптопурина [8].

В целом эффективность глюкокортикостероидов составляет 80 %. Сообщается об эффективности топических стероидов. Эффективность других препаратов, таких как стабилизаторы мембран тучных клеток, ингибиторы лейкотриена и генно-инженерные иммунные биологические препараты, из-за немногочисленности имеющихся исследований еще не определена. По некоторым данным, антигистаминные препараты не доказали свою эффективность. Хирургическое лечение показано только при развитии осложнений (обструкция, кровотечение, перфорация, кишечная непроходимость) [11]. В качестве примера приводим случай собственного наблюдения.

### Клинический случай

Под нашим наблюдением находился больной *Ш.*, 33 лет, в течение 12 лет страдает от периодически возникающих острых болей в верхней части живота. 10 лет назад выполнялась ЭГДС, была выявлена язва двенадцатиперстной кишки. Принимал париет с положительным эффектом. За период болезни зафиксировано три госпитализации.

Перед первой госпитализацией возникла рвота с примесью алой крови, был госпитализирован по каналу СМП. При УЗИ был выявлен асцит, диффузные изменения поджелудочной железы. При ЭГДС — бульбит, гастрит с эрозиями, терминальный эзофагит, дуодено-гастральный рефлюкс. Выполнена лапароскопия, выявлен серозный выпот, петли кишечника с наличием участков выраженной гиперемии, отека серозного слоя, стенка кишки утолщена, местами инфильтрирована, с единичными нитями фибрина, гиперемия брыжейки. По дренажу выделено 1,5 л экссудата. Цитологическое исследование асцитической жидкости: жидкость мутная, белок — 9,9; проба Ривальта положительная, эритроциты — незначительно, лейкоциты — много, эозинофилы — 99 %. При следующей (плановой) госпитализации через месяц после предыдущей по ОАК отмечалась эозинофилия до 30 %, увеличение СОЭ до 25 мм/ч, повышение уровня СРБ до 20 МЕ/л (норма до 5 МЕ/л), IgG до 2000 мг/дл (норма 700–1600 мг/дл), IgA — 410 МЕ/л (норма 60–360 мг/дл). Полностью обследован на предмет наличия глистной инвазии — данных за паразитологическое заболевание не получено. По ЭГДС: хронический гастрит. Недостаточность кардии. Еюнит. Биопсия: 1) слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки с явлениями умеренно выраженного бульбита; 2) слизистая оболочка тонкой кишки обычного строения. По УЗИ: увеличение и диффузные изменения поджелудочной железы. Увеличение селезенки. Асцит. Был поставлен диагноз «эозинофильный гастроэнтерит, серозная форма, впервые выявленный. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии рефлюкс-эзофагита».

При следующей госпитализации по поводу обострения заболевания в виде развившегося болевого синдрома был подтвержден диагноз «эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит, серозная форма. Хронический гастродуоденит (обострение). Недостаточность кардии. Деформация желчного пузыря. Спленомегалия». По УЗИ: признаки деформации желчного пузыря. Спленомегалия. Добавочная доля селезенки. Расширение селезеночной вены.

При колоноскопии: картина умеренных воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки. Биопсия: хронический умеренно выраженный илеит. Хронический слабо-выраженный колит. Эозинофильная инфильтрация не была подтверждена.

На протяжении длительного времени пациент отмечал ринорею и конъюнктивит в периоды цветения (при аллергической пробе была выявлена гиперчувствительность к растениям семейства сложноцветных).

В течение шести лет пациент придерживался элиминационной диеты, симптомов обострения заболевания не отмечал, лечения не получал.

При аллергологическом исследовании было выявлено незначительное повышение уровня антител типа IgG4 к манго, банану и винограду и выраженное повышение уровня антител к желтку куриного яйца, киви, гранату и ананасу. При повторном исследовании — незначительное повышение уровня антител IgG4 к ананасу, умеренное повышение антител к белку куриного яйца и выраженное повышение антител к перепелиному яйцу.

Настоящее ухудшение в течение двух недель после употребления печени с содержанием куриного яйца. Отметил появление болей в верхних отделах живота, самостоятельно принимал сульфасалазин по 3 г в сутки и цетиризин с неполным эффектом. Амбулаторно выполнена ЭГДС, выявлен эрозивный эзофагит с признаками ЖКК (по типу синдрома Мэллори-Вейса), в связи с чем был экстренно госпитализирован. По ОАК — лейкоцитоз до  $14 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $4-9 \times 10^9/\text{л}$ ), эозинофилия — 48%, повышение абсолютного количества эозинофилов до  $6,47 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $0,02-0,03 \times$

$10^9/\text{л}$ ), по БАК — без отклонений, антитела к *H. Pylori* отрицательны. ЭГДС: эрозивный эзофагит I–II ст. по Savary-Miller с геморрагическим компонентом. Синдром Мэллори-Вейса. Недостаточность кардии. Грыжа ПОД. Дуодено-гастральный рефлюкс. Эрозивный гастрит с геморрагическим компонентом. Рубцовая деформация луковицы 12 п. к. Эрозивный бульбит. По УЗИ: спленомегалия. Умеренные диффузные изменения стенок толстой кишки (циркулярное утолщение стенок до 0,6–0,9 см). Выпот в брюшной полости и малом тазу. Колоноскопия: дискинезия ободочной кишки по гипотоническому типу. Долихосигма.

Клинический диагноз: хронический эозинофильный гастроэнтерит в фазе обострения (с преимущественным поражением мышечного и серозного слоев, эозинофильный асцит); пищевая интолерантность к белку и желтку куриного и перепелиного яиц; атопия к растениям семейства сложноцветных. ГЭРБ II ст.: эрозивный эзофагит. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. Рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Диагноз по МКБ-10: K52.2. Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит.

Настоящая госпитализация связана с обострением эозинофильного заболевания; триггерным фактором послужила погрешность в диете. Проведено лечение: элиминационная диета, назначены топические стероиды (Будесонид) в суточной дозе 9 мг; ингибиторы протонной помпы в стандартных дозах. На фоне проводимой терапии через две недели наблюдалась положительная динамика: боли и диспептический синдром купированы, при контрольном УЗ-исследовании — полное обратное развитие асцита, нормализация толщины стенки кишечника (толщина стенки во всех отделах не превышает 2 мм). По данным ЭГДС — обратное развитие эрозивно-язвенного процесса: хронический гастрит. Недостаточность кардии. По выписке рекомендованы: диета (устранение пищевых аллергенов), отмена топи-

ческих стероидов, Пепсан-Р по одной капсуле 2–3 раза в сутки четыре недели.

Через два месяца состояние больного оставалось стабильным, жалоб не было. В общем анализе крови лейкоциты  $6 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилия 7%, снижение абсолютного количества эозинофилов до  $0,04 \times 10^9/\text{л}$ .

## Обсуждение

Таким образом, заподозрить заболевание у данного больного позволила высокая периферическая эозинофилия в отсутствие других возможных ее причин (глистные и паразитарные инвазии, новообразования, коллагенозы, ВЗК и др.), необъяснимый асцит, утолщение стенки кишечника по данным УЗИ и КТ-признаки стеноза просвета. Доказательством послужила эозинофилия асцитической жидкости.

Как было сказано выше, эозинофильная инфильтрация может поражать любой из трех слоев кишечной стенки. Показательно, что в данном случае морфологический субстрат локализовался в мышечной и серозной оболочках, тогда как в слизистой оболочке ни в одном из отделов по данным неоднократного морфологического исследования эозинофильной инфильтрации выявлено не было. Все это дало основания рассматривать данную патологию как поражение мышечной и серозной оболочек кишечника и желудка.

Похожие случаи в литературе описаны, в частности, по данным Durieu et al., наблюдавшими 42 пациентов с серозной формой заболевания, наиболее часто страдают женщины (75%) в возрасте старше 40 лет. У всех больных фиксировался асцит, 69% имели периферическую эозинофилию и 11% — плевральный выпот. При этом сочетание со слизистой формой (эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищеварительного тракта, по данным морфологического исследования) фиксировалась только у 63% [1].

В отличие от слизистого подтипа, по данным литературы, клиническое течение серозного подтипа эозинофильного гастроэнтерита не имеет хронического характера и большую часть времени находится в стадии ремиссии. В нашем случае ремиссия

сохранялась на протяжении шести лет, и обострение было спровоцировано нарушением диеты.

Представленный случай демонстрирует наиболее редко встречающуюся серозную форму эозинофильного гастроэнтерита, протекающую с неспецифическими клиническими проявлениями, асцитом, выраженной периферической эозинофилией и установленным этиологическим фактором: доказанной сенсibilизацией к белку куриного яйца, а также с наличием других аллергических заболеваний: бронхиальной астмы и поллиноза в анамнезе. Причем в нашем случае наблюдалась IgG4-зависимая иммунная реакция. По данным F. Clayton и соавт., эозинофильные гастроинтестинальные заболевания наиболее часто ассоциированы именно с IgG4-опосредованной иммунной реакцией и не опосредованы IgE-ассоциированным механизмом [3].

#### Заключение

В представленном сообщении описаны характерные клинические, лабораторные и гистопатологические

изменения редкого, на настоящий момент потенциально курабельного и труднодиагностируемого заболевания. Из-за относительно неспецифических симптомов диагноз может быть заподозрен при наличии асцита неясной этиологии, утолщения стенки кишечника по данным визуальных методов в сочетании с периферической эозинофилией. Низкие дозы топических стероидов могут купировать симптоматику, уменьшить длительность и тяжесть симптомов и снизить риск осложнений. Таким образом, своевременная диагностика заболевания и своевременно назначенное лечение могут иметь большое прогностическое значение в ведении данной категории больных.

#### Список литературы

1. Alsulaiman R. M. Eosinophilic ascites: A case report and literature review. *J Family Community Med.* 2015 Sep-Dec; 22 (3): 183–185.
2. Baek MS, Mok YM, Han WC, Kim YS. A patient with eosinophilic gastroenteritis presenting with acute pancreatitis and ascites. *Gut Liver.* 2014; 8: 224–7.
3. Clayton F., Fang J. C., Gleich G. J. et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by Ig E. *Gastroenterology.* 2014 Sep; 147 (3): 602–9.
4. Cuko L, Bilaj F, Bega B, Barbullushi A, Resuli B. Eosinophilic ascites, as a rare presentation of eosinophilic gastroenteritis. *Hipokratia.* 2014; 18: 275–7.
5. Hui CK1, Hui NK1. A Prospective Study on the Prevalence, Extent of Disease and Outcome of Eosinophilic Gastroenteritis in Patients Presenting with Lower Abdominal Symptoms. *Gut Liver.* 2017 Dec 8;doi: 10.5009/gnl17056.
6. Lucendo AJ, Arias A. Eosinophilic gastroenteritis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep; 6 (5): 591–601.
7. Mansoor E., Saleh M. A., Cooper G. S. Prevalence of Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis in a Population-Based Study, From 2012 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov; 15 (11): 1733–1741.
8. Ridolo E., Melli V., De' Angelis G., Martignago I. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy.* 2016; 14: 17.
9. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: A clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut.* 1990; 31: 54–8.
10. Uppal V., Kreiger P., Kutsch E. Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Apr; 50 (2): 175–88.
11. Zhang M; Li Y. Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32 (1): 64–72 (ISSN: 1440–1746).

**2–5 2019**

**АПРЕЛЯ ВДНХЭКСПО УФА**

#медицинскийфорумуфа

#медвыставкауфа

#бвк

• IV Медицинский Форум

НЕДЕЛЯ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
В РЕСПУБЛИКЕ  
БАШКОРТОСТАН

• Специализированная  
выставка

**БВК** БАШКИРСКАЯ  
ВЫСТАВОЧНАЯ  
КОМПАНИЯ

+7(347)246-42-44, 246-42-72

www.nzrb.bvkepo.ru

med@bvkepo.ru

vk.com/public139062987

medvystavkaufa1

medvystavkaufa

# Ахалазия кардии: клинико-рентгенологическая диагностика

**А. Б. Абдураимов**, д.м.н., зам. директора по образовательной деятельности<sup>1</sup>, проф. кафедры лучевой диагностики<sup>2</sup>

**З. Ф. Михайлова**, д.м.н., в.н.с. учебного центра<sup>1</sup>

**А. Б. Афанасьев**, врач-рентгенолог, м.н.с. учебного центра<sup>1</sup>

**Е. В. Пылина**, врач-ординатор<sup>1</sup>



А. Б. Абдураимов



З. Ф. Михайлова



А. Б. Афанасьев



Е. В. Пылина

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

## *Esophageal achalasia: clinical and radiological diagnosis*

A. B. Abduraimov, Z. F. Mikhailova, A. B. Afanasyev, V. E. Pylina

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov; Moscow, Russia

### Резюме

В статье изложены эпидемиология, клинические проявления и диагностика ахалазии кардии (АК), приведены результаты рентгенодиагностики АК у трех пациентов с различными стадиями заболевания.

Ключевые слова: ахалазия кардии, рентгеноконтрастная диагностика с барием.

### Summary

This article contains data on Achalasia in terms of epidemiology, clinical development and its diagnosis. It also overviews the X-ray diagnostics results from the three patients with different stages of the disease.

Key words: cardia achalasia, X-ray diagnostics, barium swallow.

## Введение

Ахалазия кардии (АК) является нервно-мышечным заболеванием пищевода с нарушением прохождения пищи из пищевода в желудок из-за отсутствия рефлексорного раскрытия кардии во время акта глотания. Сам термин «ахалазия» в переводе с латинского (*a* — отсутствие, *chalsia* — расслабление) отражает суть патологии — отсутствие расслабления, а в приложении к данному заболеванию — отсутствие раскрытия пищеводного сфинктера.

АК занимает третье место среди причин нарушения проходимости пищевода после рака и стойких рубцовых стриктур пищевода вследствие ожогов (Б. В. Петровский, 1962; В. В. Уткин, 1966). По данным одних источников, на долю ахалазии приходится от 5 до 8% всех заболеваний пищевода [1], другие отмечают большую распространенность патологии — до 20% [2]. АК распространена на всех континентах и во всех расах, с равной частотой встречается среди мужчин и женщин, преимущественно в наиболее трудоспособном возрасте 20–50 лет [3–5], нередко приводя к инвалидности пациентов.

Заболеваемость АК среди американцев составляет один случай на 100 тысяч человек в год (ACG Clinical Guideline), среди европейцев — 0,5–0,8 случая на 100 тысяч человек в год (Mayberry J. F., 2001).

Первые упоминания о заболевании относятся к концу 1670-х годов, а подробное описание клиники, дифференциальной диагностики и лечения «паралитического сужения пищевода» принадлежит отечественному ученому и клиницисту С. П. Боткину (1885). Однако, несмотря на более чем 130-летний период, прошедший со времени подробного описания заболевания, этиология его до сих пор неизвестна. Согласно современным рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению АК и кардиоспазма, рассматриваются три основные гипотезы развития заболевания: генетическая, инфекционная и аутоиммунная [6]. Патогенез заболевания также до конца не изучен, однако известно, что при АК в патологический процесс вовлекаются постганглионарные нейроны, в результате чего выпадает рефлекс раскрытия кардиального сфинктера на осуществляемый человеком глоток [7], и со временем перед входом в желудок образуется место стойкого сужения пищевода. Поэтому пища из пищевода в желудок поступает не вследствие рефлексорного раскрытия кардии при глотании, а посредством ее механического раскрытия в силу гидростатического давления столба скопившейся в пищеводе пищи, что приводит к его растягиванию и последующей S-образной деформации [8].

В настоящее время высказываются предположения о возможной связи между АК и раком пищевода. Часть исследователей отмечают высокий риск развития рака пищевода у больных с АК [9].

Учитывая тот факт, что ахалазия является фактором риска развития онкологического процесса в пищеводе [9–11], ранняя диагностика заболевания является важной профилактической мерой. Однако, как показывает практика, нередко случаи выявления АК на стадии выраженных изменений пищевода, что может быть обусловлено не только поздней обращаемостью пациентов к профильному специалисту, но и недостаточной осведомленностью врачей амбулаторного звена об особенностях клинической картины и рентгенологических признаков заболевания, что послужило поводом для написания данной статьи.

### Клинические проявления

Наиболее типичным симптомом АК является дисфагия, которая в большинстве случаев имеет прогрессирующий характер: сначала затруднения возникают при проглатывании твердой и сухой пищи, постепенно осложняется прохождение жидкой пищи. Второе место по частоте встречаемости занимает регургитация (срыгивание) съеденной накануне пищей, которая обычно возникает не сразу, а через несколько часов после еды, а также при наклонах туловища и в горизонтальном положении пациента. Еще одним проявлением АК является снижение массы тела, которое может наблюдаться, по разным данным, у 30–90% больных и составляет в среднем 5–10 кг [3].

Трудности в своевременном распознавании данной патологии могут возникать в тех случаях, когда в клинической картине АК преобладают не вышеописанные симптомы заболевания, а его внепищеводные проявления. Так, попадание пищи в дыхательные пути вследствие регургитации может привести к возникновению выступающих на первый план респираторных и ЛОР-симптомов: приступов мучительного кашля, в том числе ночного кашля (в 37% случаев), охриплости голоса (21%), одышки (10%) и болей в горле (12%), маскирующих патологию пищевода [13].

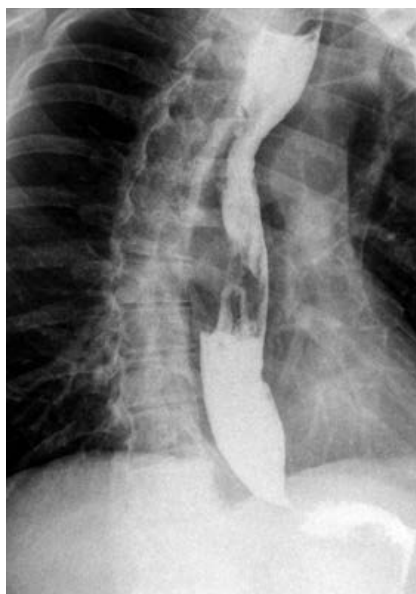


Рисунок 1. Рентгенограмма пищевода пациента И. Ахалазия кардии II стадии.

Диагностические трудности могут возникать также у пациентов с АК, сопровождающейся загрудинной болью с иррадиацией в область шеи, межлопаточного пространства и в челюсть [14], имитирующей кардиальную патологию. Дифференциальный диагноз согласно вышеупомянутым рекомендациям проводят с кардиоэзофагеальным раком, пептической стриктурой, мембранами и кольцами пищевода, неврогенной анорексией и ишемической болезнью сердца при наличии боли в грудной клетке.

### Классификация

В нашей стране чаще всего используют клинко-анатомическую классификацию Б. В. Петровского, разработанную в 1958 году [цит. по А. Ф. Черноусову с соавт., 2000]:

*I стадия* — пищевод не расширен, рефлекс раскрытия кардии сохранен, моторика пищевода усилена и скоординирована;

*II стадия* — рефлекс раскрытия кардии отсутствует, пищевод расширен до 4 см;

*III стадия* — пищевод расширен до 6–8 см, задержка жидкости и пищи, пропульсивная моторика отсутствует, могут определяться начальные признаки искривления пищевода;

*IV стадия* — расширение пищевода более 8 см, удлинение и S-образное искривление пищевода с атонией стенок, длительной задержкой жидкости и пищи.

### Диагностика

Существуют различные методы диагностики АК: рентгеноскопия пищевода и желудка (РСПЖ), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), манометрия пищевода и пищеводно-желудочного перехода, суточная внутрипищеводная рН-метрия. По данным отдельных авторов, диагностическая ценность указанных методов различна при разных стадиях заболевания. Так, согласно исследованию по сравнительной информативности используемых методов, проведенному В. И. Оскретковым и соавт. [11], при I–II стадиях заболевания (по классификации Б. В. Петровского) ЭГДС обладает низкой информативностью, в то время как при РСПЖ и манометрии пищевода отмечались характерные для АК изменения; при III–IV стадиях все вышеперечисленные методы имели высокую информативность. Однако наибольшую диагностическую значимость при всех стадиях ахалазии демонстрировало рентгеноскопическое исследование пищевода и желудка.

Рентгенконтрастное исследование с использованием бариевой взвеси позволяет обнаружить у пациентов с АК снижение моторной активности пищевода, отсутствие его сегментарных сокращений, закругленную терминальную часть пищевода с нависанием стенки над его сужением; начало опорожнения определяется высотой столба бариевой взвеси и наблюдается при повышении гидростатического давления по типу «провала» (положительная проба Хурста) [7].

Ниже мы приводим три клинических наблюдения с выявлением ахалазии на различных стадиях заболевания.

### Клиническое наблюдение 1

*Пациент И.*, 45 лет, обратился в МКНЦ имени А. С. Логинова в мае 2017 года с жалобами на затруднение глотания твердой пищи и потребность запивать ее водой, чувство жжения в эпигастральной области, срыгивания пищей, особенно в ночное время. Похудел на 7 кг за последние три месяца.

Считает себя больным в течение двух лет, когда появились вышеперечисленные жалобы.

При рентгеноконтрастном исследовании пищевода на момент поступления в МКНЦ отмечались замедление прохождения контрастной взвеси по пищеводу, снижение его тонуса и расширение просвета до 4,3 см. Терминальный отдел пищевода был воронкообразно сужен до 0,2 см на протяжении 0,9 см. Контрастная взвесь поступала в желудок постоянно, но малыми порциями. Заключение: рентгенологическая картина ахалазии кардии II стадии (рис. 1).

## Клиническое наблюдение 2

*Пациентка К.*, 46 лет, обратилась в МКНЦ имени А. С. Логинова в октябре 2017 года с жалобами на затруднение прохождения твердой пищи по пищеводу, одышку, снижение веса на 8 кг за последний год.

Считает себя больной с 1992 года, когда впервые был выявлен кардиоспазм, по поводу которого проводилась эндоскопическая баллонная дилатация с положительным эффектом.

При рентгеноконтрастном исследовании пищевода в МКНЦ отмечено, что прохождение контрастной взвеси по пищеводу крайне затруднено. Тонус пищевода снижен. Просвет расширен до 6,0 см, нижняя треть искривлена. Терминальный отдел пищевода имеет закругленную форму с нависанием стенки над его воронкообразным сужением до 0,3 см на протяжении 1,8 см. Контрастная взвесь крайне малыми порциями периодически поступает в желудок, который заполняется медленно и не туго. Заключение: рентгенологическая картина ахалазии кардии III–IV стадии (рис. 2).

## Клиническое наблюдение 3

*Пациентка Г.*, 82 года, обратилась в МКНЦ имени А. С. Логинова в сентябре 2017 года с жалобами на затруднение прохождения жидкой и твердой пищи, снижение веса на 6 кг за последний год.

Считает себя больной в течение длительного времени, на протяжении которого наблюдается по поводу ахалазии кардии.

При рентгеноконтрастном исследовании в МКНЦ отмечается резкое снижение тонуса пищевода, который S-образно искривлен, расширен до 9,0 см. В просвете большое количество слизи. Терминальный от-



Рисунок 2. Рентгенограмма пищевода пациентки К. Ахалазия кардии III–IV стадии.



Рисунок 3. Рентгенограмма пищевода пациентки Г. Ахалазия кардии IV стадии.

дел воронкообразно сужен до 0,4 см на протяжении 1,7 см. Заключение: рентгенологическая картина ахалазии кардии IV стадии (рис. 3).

Таким образом, анамнез заболевания и характерная клиническая картина у обратившихся в нашу клинику пациентов позволили заподозрить патологию пищевода, а рентгенологическое исследование с применением бариевой взвеси подтвердило диагноз АК разной степени выраженности.

Для определения состояния слизистой оболочки пищевода и пищеводно-желудочного перехода и с целью исключения так называемой псевдоахалазии, маскирующей опухолевые процессы в кардио-эзофагеальной

зоне, всем пациентам с АК необходимо выполнить ЭГДС, а для оценки перистальтики пищевода и функции нижнего пищеводного сфинктера — суточную манометрию пищевода. Благодаря такому комплексному подходу к обследованию пациентов с подозрением на АК становятся возможными не только диагностика и дифференциальная диагностика болезни пищевода, но и выявление имеющихся осложнений, что позволяет определить прогноз и тактику лечения пациентов с вышеописанной патологией.

## Список литературы

1. Бурков С. Г. Болезни пищевода у беременных. В кн.: Гастроэнтерология. Под общей ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Шербакова. // Изд-во МК. М — 2011 — с. 88.
2. Шотт А. В., Петрашевич И. С., Парфенова А. Ф. Ахалазия пищевода и кардиоспазм: понятие, дифференциальная диагностика, вариант лечения. // Здоровоохранение — 2013 — № 6 — с. 55–57.
3. Василенко В. Х., Суворова Т. А., Гребенев А. А. Ахалазия кардии. // М.: Медицина — 1976–280 с.
4. Тамулевичюте Д. И., Витенас А. М. Болезни пищевода и кардии. // М.: Медицина — 1986 — с. 224.
5. Зубарев П. Н., Трофимов В. М. Хирургические болезни пищевода и кардии. Рук-во для врачей. // СПб. — 2005 — с. 208.
6. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Годжелло Э. А., Маев И. В., Евсютина Ю. В., Лапина Т. Л., Сторонова О. А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 2016 — стр. 26 (4): 36–54.
7. Абдураимов А. Б., Кулезнева Ю. В., Хомерики С. Г., Леско К. А., Орлова Н. В., Павлов М. В. Рентгенологическая диагностика заболеваний пищевода. // М. — 2017 — с. 44.
8. Губергриц Н. Б., Крюк М. А., Кокина В. Я., Кабанец Н. С. Ахалазия кардии. // Гастроэнтерология. — 2011 — № 390 — с. 50–51.
9. Sandier R. S., Nyren O., Endom A. et al. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study // JAMA. — 1995 — Vol. 274. — P. 1359–1362.
10. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Морозов И. А. Избранные главы клинической гастроэнтерологии. // М. — 2005. — с. 7–51.
11. Оскретков В. И., Гурьянов А. А., Городний Л. В., Силюнский А. И., Климова Г. И., Балацкий Д. В. Информативность различных методов диагностики ахалазии пищевода. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2009 — № 4 — с. 13–17.
12. Василенко В. Х., Суворова Т. А., Гребенев А. А. Ахалазия кардии. // М.: Медицина — 1976–280 с.
13. Sinan H. Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia / Sinan H., Tatum R. P., Soares R. V. // Diseases of the Esophagus. — 2011. — Т. 24, № 4. — P. 224–228.
14. Vela M. F. The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia / Vela M. F. et al. // Clinical gastroenterology and hepatology. — 2006. — Т. 4, № 5. — P. 580–7.

# Диагностика дисплазии соединительной ткани у больных целиакией

Л. С. Орешко, д.м.н., проф. кафедры  
Е. А. Семенова, к.м.н., ассистент кафедры

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

## Diagnosis of connective tissue dysplasia in patients with celiac disease

L. S. Oreshko, E. A. Semyonova  
North-West State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

### Резюме

**Обоснование.** Имеются сведения о неблагоприятном влиянии дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на развитие, течение и прогноз заболеваний различных органов и систем. В последние годы большое внимание уделяется наследственным заболеваниям органов пищеварения, среди которых выделяют целиакию. Повсеместное наличие СТ в органах пищеварения определяет неблагоприятное течение патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ДСТ. В связи с этим особый интерес представляет изучение сочетанного течения ДСТ и целиакии. Цель исследования. Изучение частоты и структуры внешних и висцеральных стигм дисэмбриогенеза, их влияния на течение целиакии и вклада в развитие сочетанной патологии. Методы. Обследовано 90 больных в возрасте от 18 до 67 лет с верифицированным диагнозом целиакии. Обследование включало анализ клинико-анамнестических данных, результатов лабораторно-инструментальных исследований. Скрининг на выявление признаков дисэмбриогенеза основывался на Национальных российских рекомендациях (2012). Материалы исследования обрабатывались в приложении Statistica, программе Microsoft Excel. Результаты. По выраженности признаков ДСТ больные целиакией были разделены на три группы: 1-я — с легкой степенью выраженности — 32 человека (35,5%); 2-я — со средней степенью выраженности — 37 (41,1%); 3-я — с ДСТ тяжелой степени — 21 (23,3%). Утяжелению степени ДСТ соответствовало нарастание частоты встречаемости плоскостопия, готического неба, диафрагмальной грыжи, аномалии желчного пузыря, трахеобронхиальной дискинезии ( $p < 0,051$ ). У пациентов 3-й группы признаки нарушения работы сфинктерного аппарата верхних отделов ЖКТ, билиарного тракта и повышенной астенизации диагностировались чаще, чем у больных 1-й и 2-й групп. Заключение. При целиакии выявлен высокий уровень стигматизации признаками дисэмбриогенеза, сопряженный со степенью тяжести ДСТ, что обуславливает многообразие клинических проявлений, системных нарушений и вносит вклад в неблагоприятный прогноз и течение основного заболевания.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, целиакия, дисэмбриогенез, коморбидность.

### Summary

**Justification.** There is information about the adverse effects of connective tissue dysplasia (DST) on the development, course and prognosis of diseases of various organs and systems. In recent years, much attention has been paid to hereditary diseases of the digestive organs, among which celiac disease is isolated. The widespread presence of CT in the digestive organs determine the adverse course of the pathology of the gastrointestinal tract (GIT) in the DST. In this regard, of particular interest is the study of the combined course of DST and celiac disease. Purpose of the study. The study of the frequency and structure of external and visceral stigmas of disembiogenesis, their influence on the course of celiac disease and their contribution to the development of comorbidity. Methods. 90 patients aged from 18 to 67 years old were examined with a verified diagnosis of celiac disease. The survey included an analysis of clinical and anamnestic data, the results of laboratory and instrumental studies. Screening for the identification of signs of disambogenesis was based on the Russian National Recommendations (2012). The research materials were processed in the Statistica application, Microsoft Excel. Results. According to the severity of symptoms of DST, the patients with celiac disease were divided into 3 groups: 1st with mild severity — 32 people (35.5%); 2nd with an average degree of severity — 37 (41.1%); 3rd with severe DST — 21 (23.3%). The increase in the frequency of occurrence of flat-stop, Gothic palate, diaphragmatic hernia, gallbladder anomaly, and tracheobronchial dyskinesia ( $p < 0.051$ ) corresponded to the increase in the degree of DST. In patients of the 3rd group, signs of dysfunction of the sphincter apparatus of the upper GI tract, biliary tract and increased asthenia were diagnosed more often than in patients of the 1st and 2nd groups. Conclusion. In celiac disease, there is a high level of stigmatization of symptoms of disembiogenesis, coupled with the severity of DST, which causes a variety of clinical manifestations, systemic disorders and contributes to the unfavorable prognosis and course of the underlying disease.

**Key words:** connective tissue dysplasia, celiac disease, disambogenesis, comorbidity.

## Введение

На протяжении последних 30 лет в клинической практике большое внимание уделялось проблемам наследственных нарушений со стороны соединительной ткани (СТ). Впервые термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) был введен в 1983 г. и обозначал клинические проявления, обусловленные аномальным синтезом и функционированием волокнистых структур СТ. Несмотря

на длительность существования данного термина, вопросы диагностики и классификации наследственных нарушений СТ к настоящему времени остаются открытыми в связи с отсутствием корреляции клинической симптоматики и нарушением структуры СТ [1–3, 9, 11]. В зависимости от этиологии выделяют две группы ДСТ: первая — редко встречающиеся дифференцирован-

ные дисплазии с установленным определенным генным дефектом и четкой клинической картиной (синдромы Марфана, Элерса–Данлоса, несовершенный остеогенез и др.), относящиеся к коллагенопатиям [10, 11]; вторая — дисплазии (ранее называемые недифференцированными ДСТ), являющиеся генетически гетерогенной, мультифакториальной патологией с широким полимор-

физмом клинической картины [17]. Клиническая классификация ДСТ основана на выявлении определенных синдромов (астенический, косметический, бронхолегочный, пролапс митрального клапана (ПМК), гипермобильность суставов и др.) и фенотипов (астеническая конституция, арахнодактилия, грыжеобразование, варикозное расширение вен и др.). Для клинической оценки выделяют отдельные внешние (фенотипические) и внутренние (висцеральные) признаки, оцениваемые в баллах, сумма которых определяет степень выраженности ДСТ [10, 11].

По данным литературы, распространенность наследственных нарушений СТ моногенного характера невелика: так, для синдрома Марфана она составляет 1 : 10000–15000. Частота встречаемости отдельных фенотипов ДСТ широко колеблется от 8–9 до 26–86% [10, 11, 15, 16]. Однако в случае верификации диагноза согласно разработанным критериям частота выявления ДСТ снижается до 20–25%, при этом клиническая значимость выявленных аномалий возрастает [5]. Отмечено, что частота ДСТ зависит от возраста пациента с максимальным приростом признаков в возрасте от 11 до 14 лет [3, 6].

В 2009 г. были разработаны первые Национальные рекомендации, одобренные международным медицинским сообществом, согласно которым использование термина «недифференцированная ДСТ» для обозначения любых признаков дисэмбриогенеза привело к необоснованной гипердиагностике наследственных нарушений СТ. С точки зрения последних рекомендаций, ДСТ рассматривают как нарушение метаболизма СТ в эмбриональном и постнатальном периодах, связанное с генетически детерминированными аномалиями структуры внеклеточного матрикса, характеризующееся прогрессирующим течением и полиморфизмом клинических проявлений [6, 10, 11].

Особый интерес представляет группа полигенных недифференцированных ДСТ, не имеющих диагностических критериев, определяющих конкретный наследственный

синдром, но характеризующихся тесной связью с аномалиями соединительнотканного каркаса внутренних органов [4, 13]. Многообразие диагностических шкал во взрослой и педиатрической практике свидетельствует об отсутствии единой точки зрения на верификацию отдельных фенотипов ДСТ, что создает трудности для практикующего врача [1, 2, 5, 9, 11]. Поэтому необходим комплексный диагностический подход, включающий анализ анамнестических, генеалогических, клинических и лабораторно-инструментальных данных для определения ДСТ, оценки ее выраженности и степени влияния на состояние организма в целом [11]. В МКБ-10 болезни костно-мышечной системы и СТ относятся к разделам M00 — M99. В то же время ДСТ не являются самостоятельной нозологической единицей, в связи с чем их следует рассматривать в группе системных поражений СТ, кодируемых в разделах M30 — M36.

Имеются многочисленные данные о неблагоприятном влиянии ДСТ на развитие, течение и прогноз заболеваний различных органов и систем [2, 4, 5, 16]. В последние годы большое внимание уделяется наследственным заболеваниям органов пищеварения, среди которых выделяют целиакию. Являясь заболеванием мультифакториальной природы, целиакия может сопровождаться нарушениями со стороны различных органов и систем, в т. ч. наследственными нарушениями образования коллагена [12, 18, 19]. Целиакия представляет собой генетически детерминированное системное заболевание, возникающее вследствие развития аутологических иммунных реакций в слизистой оболочке тонкой кишки при поступлении с пищей белков пшеницы, ржи и ячменя. Результатом повреждающего действия провоспалительных цитокинов, продуцируемых лимфоцитами, является формирование атрофической энтеропатии, приводящей к симптомокомплексу мальабсорбции. Важное значение имеет обратимость клинических и морфологических изменений при

отсутствии глютена в пищевом рационе, что определяет основной патогенетический подход к терапии заболевания [14, 19, 21].

Популяционными исследованиями показана различная частота целиакии в отдельных странах, которая варьирует от 1 : 99 (Финляндия), 1 : 132 (Швейцария), 1 : 476 (Австрия), 1 : 300 (Ирландия), 1 : 100–200 (Великобритания, Финляндия, Италия, США) до 1 : 2000 случаев в других регионах (Латинская Америка, Центральная Африка, Восточная Азия) [19, 21]. В России частота целиакии приближается к европейским показателям и составляет не менее одного случая на 133–380 новорожденных [12, 14].

Согласно современным представлениям целиакия относится к мультифакториальным заболеваниям, в патогенезе которых ведущими являются генетические факторы [18]. Предполагаемые молекулярные механизмы развития данной патологии многофакторны, но в основе индукции аутоиммунных процессов лежат HLA-зависимые и HLA-независимые генетические маркеры. Целиакия наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью генов. Выделяют основные гены наследственной предрасположенности, связанные с локусами DQA и DQB, комбинациями которых являются DQA\*0501/DQB\*0201, DQA1\*0301/DQB\*0302 и DQA1\*0505 (0501)/DQB1\*0301, которые кодируют HLA DQ2, HLA DQ2.5, HLA DQ8 и HLA DQ7, а также HLA-независимые единицы — IL4RA, IL1B, IL4, IL1RN, регулирующие работу клеток-продуцентов интерлейкинов и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Многообразие факторов, определяющих развитие заболевания, обуславливает полиморбидность клинического течения целиакии. К ее внекишечным проявлениям относят патологию кожи, гепатобилиарной и эндокринной систем, репродуктивные нарушения, метаболические, гематологические и опорно-двигательные расстройства [14, 20].

Повсеместное наличие СТ в органах пищеварительного тракта определяет неблагоприятное течение патологии ЖКТ при ее дисморфогенезе [7, 8, 16].

**Таблица 1**  
**Диагностические критерии ДСТ Т. Милковской-Дмитровой и А. Каркашова (1985)**

| Главные признаки                          | Второстепенные признаки     |
|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Плоскостопие                              | Аномалии ушных раковин      |
| Расширение вен                            | Аномалии зубов              |
| Готическое небо                           | Преходящие суставные боли   |
| Гипермобильность суставов                 | Вывихи и подвывихи суставов |
| Нарушение органа зрения                   | Птеригодактилия             |
| Деформация позвоночника и грудной клетки  |                             |
| Увеличенная растяжимость и дряблость кожи |                             |
| Длинные тонкие пальцы                     |                             |

### Цель исследования

Изучение частоты и структуры внешних и висцеральных стигм дисэмбриогенеза, их влияния на течение целиакии и вклада в развитие сочетанной патологии.

### Материал и методы

Обследовано 90 больных в возрасте от 18 до 67 лет с верифицированным диагнозом целиакии. Соотношение мужчин и женщин в исследуемой выборке составило 1 : 1,25 соответственно. Диагноз устанавливали по совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных: результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), гистологического и морфометрического исследований биоптатов залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, генетического HLA-типирования крови.

Оценка клинического течения целиакии и коморбидного фона проводилась посредством активного расспроса больных, анализа анамнестических данных, результатов обследований и консультативных заключений специалистов. Учитывая наличие разнообразных подходов к диагностике ДСТ, проводилось комплексное скрининговое обследование пациентов на выявление признаков дисэмбриогенеза, основанное на Национальных российских рекомендациях (2012). При этом степень выраженности диспластического процесса с учетом выявленных фенотипических признаков определяли по критериям дисплазии Т. Милковской-Дмитровой и А. Каркашова и по балльной шкале значимости отдельных фенотипических признаков Л. Н. Аббакумовой и соавт. Согласно диагностическим критериям выделя-

ют главные и второстепенные признаки ДСТ (табл. 1). В зависимости от их сочетания различают легкую (два главных признака), среднюю (три главных и два второстепенных признака) и тяжелую (более пяти главных и три второстепенных признаков) степени ДСТ.

Признаки, оцениваемые по шкале Л. Н. Аббакумовой и соавт., представлены в табл. 2. В зависимости от количества баллов, набранных по данной шкале, также можно оценить степени тяжести диспластического процесса: легкая степень, рассматриваемая как вариант нормы, — до 12 баллов; умеренная — от 13 до 24; выраженная — более 25 баллов.

Для выявления висцеральных стигм, обусловленных нарушением соединительнотканного каркаса внутренних органов, всем пациентам выполняли ЭФГДС и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и сердца.

По набору выявленных дисморфогенетических нарушений обследованные были разделены на три группы, сопоставимые по возрастным и гендерным особенностям в зависимости от степени выраженности диспластического процесса.

У пациентов всех групп оценивались клиническая симптоматика целиакии, дисморфогенетические изменения и коморбидный статус.

**Таблица 2**  
**Балльная шкала оценки значимости отдельных фенотипических признаков ДСТ Л. Н. Аббакумовой и соавт. (2006)**

| Признак                        | Баллы | Признак                                | Баллы | Признак                            | Баллы | Признак                                        | Баллы |
|--------------------------------|-------|----------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|------------------------------------------------|-------|
| Эпиант                         | 2     | Высокое небо                           | 3     | Воронкообразная деформация грудины | 6     | Поперечная исчерченность стоп                  | 3     |
| Гипертелоризм глаз             | 1     | Бледность кожи                         | 2     | Легкое вдавление на груди          | 2     | Плоскостопие                                   | 3     |
| Патология зрения               | 4     | Повышенная растяжимость кожи           | 3     | Кифоз                              | 4     | Натоптыши                                      | 2     |
| Голубые склеры                 | 1     | Кожа как замша                         | 2     | Сколиоз                            | 4     | Неполная синдактилия 1-го и 2-го пальцев стопы | 2     |
| Широкое переносье              | 1     | Нежная кожа                            | 2     | Астеническое телосложение          | 1     | Сандале-видная щель                            | 2     |
| Седловидный нос                | 2     | Выраженный венозный рисунок            | 3     | Клинодактилия мизинцев             | 1     | Вальгусные стопы                               | 3     |
| Оттопыренные уши               | 2     | Морщинистость кожи                     | 2     | Легкое возникновение гематом       | 3     | Полая стопа                                    | 3     |
| Приросшие мочки                | 1     | Пигментные пятна                       | 1     | Грыжи                              | 3     | ГМС                                            | 4     |
| Асимметрия носовой перегородки | 2     | Плоская грудная клетка                 | 2     | Слабость мышц живота               | 3     | Килевидная грудная клетка                      | 5     |
| Рубчики на коже                | 2     | Расширенные капилляры кожи спины, лица | 2     |                                    |       |                                                |       |

**Таблица 3**  
**Оценка встречаемости отдельных фенотипических признаков у пациентов в зависимости от степени ДСТ**

| Признак                                        | Степень ДСТ |             |         |             |         |             |
|------------------------------------------------|-------------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|
|                                                | Легкая      |             | Средняя |             | Тяжелая |             |
|                                                | Абс.        | Процент     | Абс.    | Процент     | Абс.    | Процент     |
| Плоскостопие                                   | 2           | 6,3 (2, 3)  | 12      | 32,4 (1, 3) | 16      | 76,2 (1, 2) |
| Расширение вен                                 | 3           | 9,4 (2, 3)  | 11      | 29,7 (1)    | 13      | 61,9 (1)    |
| Готическое небо                                | 0           | 0,0 (2, 3)  | 5       | 13,5 (1, 3) | 14      | 66,7 (1, 2) |
| ГМС                                            | 7           | 21,9        | 3       | 8,1 (3)     | 14      | 66,7 (2)    |
| Нарушение органа зрения                        | 6           | 18,8 (3)    | 11      | 29,7        | 17      | 80,9 (1)    |
| Деформация позвоночника и грудной клетки       | 20          | 62,5 (2, 3) | 27      | 73,0 (1)    | 21      | 100,0 (1)   |
| Увеличение растяжимости и сухость кожи         | 4           | 12,5 (3)    | 8       | 21,6        | 12      | 57,1 (1)    |
| Длинные тонкие пальцы                          | 6           | 18,8 (2, 3) | 17      | 45,9 (1)    | 17      | 80,9 (1)    |
| Аномалии ушных раковин                         | 5           | 15,6        | 9       | 24,3        | 10      | 47,6        |
| Аномалии зубов                                 | 6           | 18,8 (2, 3) | 19      | 51,4 (1)    | 16      | 76,2 (1)    |
| Преходящие суставные боли                      | 12          | 37,5        | 15      | 40,5        | 14      | 66,7        |
| Вывихи и подвывихи суставов                    | 2           | 6,3 (3)     | 5       | 13,5        | 12      | 57,1 (1)    |
| Птеригодактилия                                | 0           | 0,0 (3)     | 2       | 5,4         | 5       | 23,8 (1)    |
| Асимметрия носовой перегородки                 | 17          | 53,1 (3)    | 15      | 40,5 (3)    | 18      | 85,7 (1, 2) |
| Патологические переломы                        | 3           | 9,4 (3)     | 6       | 16,2 (3)    | 13      | 61,9 (1, 2) |
| Неполная синдактилия 1-го и 2-го пальцев стопы | 2           | 6,3         | 0       | 0,0         | 3       | 14,3        |
| Широкое переносье                              | 3           | 9,4         | 4       | 10,8        | 7       | 33,3        |
| Оттопыренные уши                               | 3           | 9,4         | 6       | 16,2        | 9       | 42,9        |
| Слабость мышц живота                           | 8           | 25,0        | 13      | 35,1        | 13      | 61,9        |
| Грыжи                                          | 11          | 34,4        | 5       | 13,5        | 9       | 42,9        |
| Пигментные пятна > 20                          | 11          | 34,4        | 14      | 37,8        | 14      | 66,7        |
| Гипертелоризм глаз                             | 4           | 12,5        | 2       | 5,4         | 3       | 14,3        |
| Приросшие мочки ушей                           | 22          | 68,8        | 16      | 43,2        | 17      | 80,9        |
| Расширенные капилляры спины и лица             | 7           | 21,9        | 9       | 24,3        | 6       | 28,6        |
| Легкое возникновение гематом                   | 5           | 15,6 (3)    | 4       | 10,8        | 12      | 57,1 (1)    |
| Натоптыши                                      | 12          | 37,5 (3)    | 4       | 10,8        | 2       | 9,5 (1)     |

Примечание: в скобках цифрами указаны номера групп, при сравнении с которыми различия достоверны ( $p < 0,017$ ).

Для обработки полученных результатов использовали программы Statistica, Microsoft Excel.

### Результаты исследования

По результатам комплексного обследования установлено, что у всех пациентов с целиакией имелись те или иные признаки ДСТ. Частыми главными фенотипическими признаками ДСТ были различные деформации позвоночника (сколиоз, кифоз, кифосколиоз) и грудной клетки (асимметрия, воронкообразная и килевидная формы; 85,6%;  $p < 0,05$ ), плоскостопие (41,1%), патология зрения (37,8%), изменения сосудов венозного русла (30,0%). В структуре второстепенных при-

знаков у каждого второго пациента определялись аномалии зубного ряда (50,0%) и суставные боли (53,3%).

В зависимости от количества главных и второстепенных признаков дисэмбриогенеза обследованные были распределены на 3 группы: 1-я — с легкой степенью выраженности — 32 человека (35,5%); 2-я — со средней степенью выраженности — 37 (41,1%); 3-я — с ДСТ тяжелой степени — 21 (23,3%) пациент. Согласно шкале Л. Н. Аббакумовой и соавт. количество набранных баллов среди пациентов каждой группы соответствовало степени тяжести ДСТ: 5–14, 13–24 и 17–38 баллов у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.

Сравнительный анализ частоты отдельных фенотипических признаков ДСТ у обследованных пациентов представлен в табл. 3. Частота встречаемости плоскостопия и готического неба достоверно различалась во всех трех группах. При сравнении частоты таких признаков, как расширение вен, деформация позвоночника и грудной клетки, аномалии пальцев и зубного ряда, они достоверно чаще выявлялись у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ДСТ. У пациентов с тяжелой степенью ДСТ частота патологии органов зрения, увеличения растяжимости и сухость кожи, патологических вывихов и подвывихов суставов, птеригодактилии, асимметрии носовой перегородки, патологических перело-

Таблица 4  
Структура висцеральных признаков ДСТ у обследованных

| Признак                        | Степень ДСТ |            |         |             |         |             |
|--------------------------------|-------------|------------|---------|-------------|---------|-------------|
|                                | Легкая      |            | Средняя |             | Тяжелая |             |
|                                | Абс.        | Процент    | Абс.    | Процент     | Абс.    | Процент     |
| ПМК                            | 19          | 59,4       | 27      | 73,0        | 14      | 66,7        |
| Варикозная болезнь             | 2           | 6,3 (2, 3) | 9       | 24,3 (1, 3) | 13      | 61,9 (1, 2) |
| Аномалии сосудов               | 2           | 6,3        | 3       | 8,1         | 1       | 4,8         |
| Трахеобронхиальная дискинезия  | 8           | 25,0 (3)   | 12      | 32,4 (3)    | 12      | 57,1 (1, 2) |
| Диафрагмальная грыжа           | 3           | 9,4 (3)    | 7       | 18,9 (3)    | 15      | 71,4 (1, 2) |
| Аномалии формы желчного пузыря | 15          | 46,9 (3)   | 18      | 48,6 (3)    | 15      | 71,4 (1, 2) |
| Нефроптоз                      | 7           | 21,9       | 10      | 27,0        | 10      | 47,6        |
| Гипермобильность почек         | 9           | 28,1       | 4       | 10,8        | 9       | 42,9        |
| Поликистоз почек               | 0           | 0,0        | 1       | 2,7         | 1       | 4,8         |
| Всего                          | 32          | 100        | 37      | 100         | 21      | 100         |

Примечание: в скобках цифрами указаны номера групп, при сравнении с которыми различия достоверны ( $p < 0,017$ ).

мов, образования натоптышей и легкого возникновения гематом была достоверно выше при сравнении с таковой у пациентов с легкой степенью ДСТ ( $p < 0,017$ ). Гипермобильность суставов (ГМС) достоверно чаще диагностировалась у пациентов с тяжелой степенью дисплазии по сравнению с частотой данного признака у пациентов со средней степенью ДСТ.

В структуре висцеральных стигм ДСТ выявлены следующие признаки патологии сердечно-сосудистой (ПМК, варикозная болезнь, аномалии строения и хода сосудов), дыхательной (трахеобронхиальная дискинезия), пищеварительной (аномалии желчного пузыря, хиатальная грыжа) и мочевыделительной систем (нефроптоз, поликистоз, гипермобиль-

ность почек). Анализ полученных данных показал, что достоверно чаще у больных целиакией определялись следующие висцеральные признаки: ПМК (66,7%), аномалии желчного пузыря (53,3%), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (25,6%); каждый третий пациент имел признаки нефроптоза (30,0%) и трахеобронхиальной дискинезии (35,6%; рис. 1).

Следует отметить, что при оценке висцеральных нарушений с учетом степени выраженности диспластического процесса отмечена достоверно более высокая частота таких признаков, как диафрагмальная грыжа, аномалии желчного пузыря, трахеобронхиальная дискинезия, у пациентов 3-й группы по сравнению с таковой в 1-й и 2-й группах (табл. 4). Патология венозного русла достоверно чаще

определялась у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й. Уровень стигматизации остальными висцеральными проявлениями дисэмбриогенеза был одинаковым у пациентов всех групп.

Анализируя частоту и структуру гастроинтестинальной симптоматики, следует отметить, что у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й достоверно чаще встречались отрыжка (76,2%), боль в правом подреберье (57,1%) и абдоминальная боль (61,9%). Вышеуказанные симптомы являются клиническими проявлениями ДСТ и обусловлены несостоятельностью сфинктерного аппарата верхних отделов ЖКТ и функциональными расстройствами билиарной системы, что подтверждалось результатами инструментальных исследований. У обследованных отмечены проявления кишечной диспепсии (нарушения стула, вздутие, урчание живота), при этом доля пациентов с диарейным синдромом была достоверно выше, чем доля пациентов с запорами.

Клиническая картина у больных целиакией, ассоциированной с ДСТ, характеризовалась многообразием внекишечной симптоматики, имевшей прямую зависимость от степени тяжести дисплазии (рис. 2). Жалобы



Рисунок 1. Структура висцеральных признаков ДСТ у пациентов с целиакией.

на головную боль, головокружение, психоэмоциональную нестабильность, зябкость конечностей и суставные боли чаще наблюдались у пациентов 3-й группы ( $p < 0,05$ ) и свидетельствовали о повышенной астенизации и низких адаптационных резервах организма. Остальные предъявляемые жалобы пациентов всех трех групп не имели достоверных различий.

Таким образом, частота кишечных и внекишечных жалоб увеличивалась с нарастанием степени тяжести ДСТ, что определяло отрицательное влияние дисплазии на клиническое течение основного заболевания.

При изучении коморбидного статуса определена высокая значимость висцеральных диспластических нарушений в формировании полисистемной патологии. Согласно данным, представленным в табл. 5, с наибольшей частотой выявлялись следующие патологии: гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), функциональное расстройство желчного пузыря и недостаточность питания. Достоверно чаще перечисленные заболевания определялись у пациентов с тяжелой степенью ДСП. Особого внимания заслуживают аномалии желчного пузыря, структура которых была представлена перегибом в области тела — 26 человек (28,9%), перегибом в области шейки — 5 (5,6%) и S-образной формой пузыря, обусловленной двойным изгибом — 17 (18,9%). Представленные данные свидетельствуют о четкой связи наличия аномалий желчного пузыря, как висцерального проявления ДСТ, с функциональным состоянием органа. Так, среди пациентов с легкой степенью дисплазии и деформацией желчного пузыря (46,9%) признаки билиарного сладжа были зарегистрированы в 20% случаев, среди у пациентов со среднетяжелой степенью ДСТ и деформацией желчного пузыря (48,6%) — в 33,3%, а среди пациентов с тяжелой ДСТ и деформацией желчного пузыря (71,4%) — в 66,7%, что имело значимую сопряженность ( $p = 0,0002$ ). Ряд

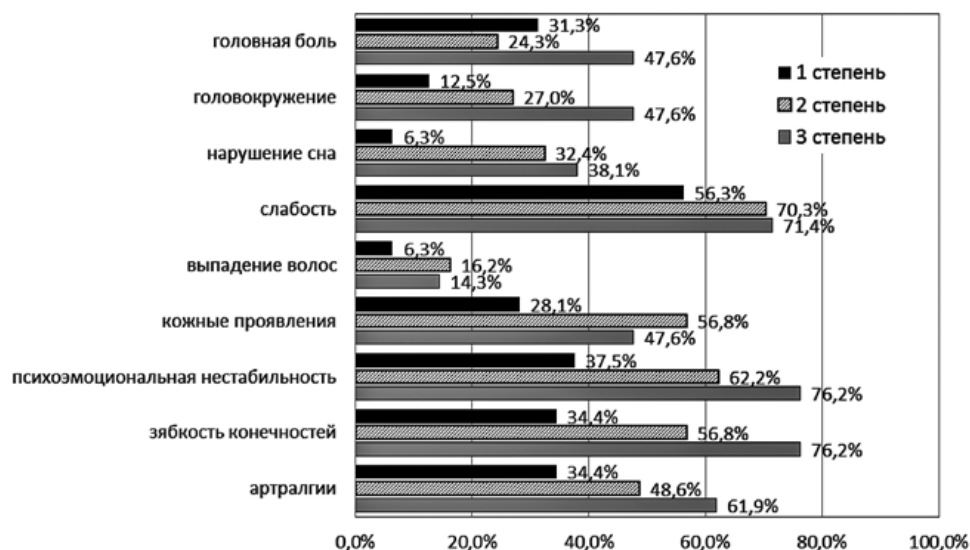


Рисунок 2. Жалобы пациентов с целиакией, ассоциированной с ДСТ, со стороны других систем органов.

заболеваний других систем органов также достоверно чаще определялся у пациентов с тяжелой степенью ДСТ, в частности, вегетососудистая дистония (ВСД) и ЛОР-патология (атрофический ринит, вазомоторный ринит, хронический тонзиллит). Структура сочетанной патологии всех групп обследованных больных была представлена следующими нозологиями: хронический панкреатит, стоматит,

анемия, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь (МКБ), артериальная гипертензия, бронхиальная астма, заболевания кожи и щитовидной железы, частота которых не превышала 33% и не имела достоверных различий в зависимости от степени тяжести ДСТ. Таким образом, наличие висцерального дефекта СТ создает основу для формирования соответствующей патологии.

Таблица 5  
Структура сочетанной патологии у пациентов с целиакией в зависимости от степени ДСТ

| Заболевание                                    | Степень ДСТ, % |             |             |
|------------------------------------------------|----------------|-------------|-------------|
|                                                | Легкая         | Средняя     | Тяжелая     |
| Болезни щитовидной железы                      | 28,1           | 29,7        | 14,3        |
| Патология кожи                                 | 25,0           | 8,1         | 19,0        |
| Бронхиальная астма                             | 31,2           | 8,1         | 9,5         |
| ЛОР-патология                                  | 31,3 (3)       | 40,5 (3)    | 66,7 (1, 2) |
| ПМК                                            | 59,4           | 75,0        | 66,7        |
| ВСД                                            | 21,9 (3)       | 54,1        | 76,2 (1)    |
| Артериальная гипертензия                       | 18,8           | 10,8        | 14,3        |
| МКБ                                            | 12,5           | 0,0         | 14,3        |
| Хронический пиелонефрит                        | 21,9           | 13,5        | 14,3        |
| Анемия                                         | 9,4 (2)        | 22,2 (1)    | 19,0        |
| Стоматит                                       | 15,6           | 32,4        | 23,8        |
| Недостаточность питания                        | 25,0 (2, 3)    | 51,4 (2)    | 57,1 (1)    |
| Хронический панкреатит                         | 6,3 (2)        | 27,0 (1, 3) | 9,5 (2)     |
| Желчнокаменная болезнь                         | 12,5 (3)       | 27,0        | 47,6 (1)    |
| Дисфункциональное расстройство желчного пузыря | 46,9 (3)       | 48,6 (3)    | 66,7 (1, 2) |
| ГЭРБ                                           | 37,5 (3)       | 29,7 (3)    | 61,9 (1, 2) |

Примечание: в скобках цифрами указаны номера групп, при сравнении с которыми различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Влияние ДСТ на течение и прогноз заболеваний различных органов и систем неоднократно обсуждалось в литературе, доказана роль в формировании кардиоваскулярной, бронхолегочной, мочеполовой, костно-суставной, эндокринной и кожной патологий [2, 3, 7]. Вклад ДСТ в развитие нарушений со стороны пищеварительного тракта обусловлен включением СТ как в каркас органов, так и в сфинктерный аппарат, что и определяет возникновение функциональных и органических расстройств [13, 16]. Согласно представленным данным, у больных целиакией можно наблюдать все степени проявлений диспластического процесса, но чаще всего у них диагностируется ДСТ средней степени тяжести (41,1 %). Клиническое течение ДСТ характеризовалось как внекишечными полисистемными симптомами, свидетельствовавшими о повышенной астенизации организма, так и изменениями со стороны органов ЖКТ, заключающимися в нарушении моторно-эвакуаторной функции и процессов желчевыведения на фоне различных деформаций желчного пузыря. Как и у пациентов с другими группами заболеваний, у больных целиакией индекс коморбидности увеличивался по мере нарастания степени выраженности диспластического процесса; достоверно чаще у больных 3-й группы выявлялась патология сердечно-сосудистой системы и ЛОР-органов.

Наличие ДСТ у пациентов с целиакией отягощает клиническое течение заболевания и служит предиктором неблагоприятного прогноза. Использование комплексного подхода к ведению больных целиакией с применением в клинической практике диагностических критериев ДСТ позволит определить степень выраженности дисплазии и сформировать группы повышенного риска для диспансерного наблюдения.

## Заключение

Согласно полученным данным, при целиакии имеет место высокий уровень стигматизации признаков дисэмбриогенеза, частота выявле-

ния которых выше общепопуляционной. Многообразие клинических проявлений и системных нарушений при этом заболевании обусловлено дисплазией соединительнотканых структур, которая является определяющим фактором в развитии моторно-тонической дисфункции ЖКТ. Частота выявления внешних и висцеральных стигм дисэмбриогенеза сопряжена со степенью тяжести ДСТ, клинической симптоматикой и коморбидностью основного заболевания. Выявленные у больных целиакией фены ДСТ относятся к наследственным нарушениям СТ, определяющим функционально-морфологические изменения, которые вносят вклад в неблагоприятный прогноз и течение основного заболевания.

## Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. Выражение признательности неприменимо.

ORCID: [orcid.org/0000-0002-2726-9996](https://orcid.org/0000-0002-2726-9996); [orcid.org/0000-0001-7606-2556](https://orcid.org/0000-0001-7606-2556).

## Список литературы

1. Аббакумова Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей / Л. Н. Аббакумова. — СПб., 2006. — 36 с.
2. Арсентьев В. Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Арсентьев Вадим Геннадьевич. — СПб., 2012. — 42 с.
3. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков: учебно-методическое пособие для врачей-интернов и ординаторов / А. Ф. Бабарцева, О. В. Шанова, Т. Е. Бойченко, К. А. Арутюнян, Е. Б. Романцова. — Благовещенск, 2010. — 101 с.
4. Дисплазия соединительной ткани у больных целиакией, как проблема нарушения адаптационных резервов организма. / Е. И. Ткаченко, Л. С. Орешко, Е. А. Соловьева, А. А. Шабанова, М. С. Журавлева // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. — 2015. — № 2 (114). — С. 4–10.
5. Земцовский Э. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани / Э. В. Земцовский // Дисплазия соединительной ткани. — 2008. — № 1. — С. 5–9.
6. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — 714 с.
7. Курникова И. А. К проблеме влияния дисплазии соединительной ткани на риск

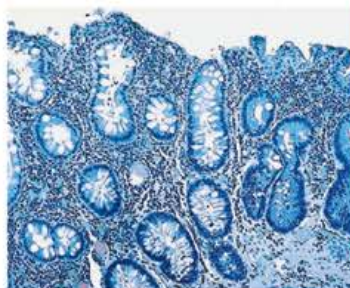
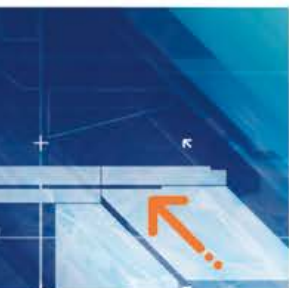
развития патологии желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом / И. А. Курникова, Г. И. Климентьева, И. С. Маслова // Сибирский медицинский журнал. // 2011. — Т. 26, № 3 (2). — С. 71–73.

8. Лялюкова, Е. А. Аномалии панкреатодуоденальной зоны у пациентов с дисплазией соединительной ткани: клинические проявления, тактика ведения пациентов / Е. А. Лялюкова // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 26, № 3 (2). — С. 74–76.
9. Милковска-Димитрова, Т. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децата / Т. Милковска-Димитрова. — София: Медицина и Физкультура, 1987. — 188 с.
10. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (6), прил. 5. — С. 24.
11. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации ВНОК. — 2012. — 78 с.
12. Орешко Л. С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.47 / Орешко Людмила Саварбековна. — СПб., 2008. — 291 с.
13. Орешко Л. С. Висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани у больных целиакией / Л. С. Орешко, Е. А. Соловьева // Актуальные вопросы внутренних болезней. — СПб., 2015. — С. 72–73.
14. Парфенов А. И., Маев И. Г., Баранов А. А., Бакулин И. Г., Орешко Л. С., Сабельникова Е. А., и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых\*Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ // Педиатрия — приложение к журналу Consilium Medicum. — 2016. — № 1. — С. 6–19.
15. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / Дедова В. О., Доценко Н. Я., Боев С. С., Шехунова И. А., Герасименко Л. В. // Медицина и образование сибиряка // 2011. — № 2 — [www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=478](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478).
16. Соловьева Е. А. Клинико-функциональное состояние верхних отделов органов пищеварения у больных целиакией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.04 / Соловьева Елена Анатольевна. — СПб., 2016. — 22 с.
17. Творогова Т. М., Воробьева А. С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков // РМЖ. 2012. № 24. С. 1215.
18. Cupfer S. S. Pathophysiology of celiac disease / S. S. Cupfer, B. Jabry // Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. — 2012. — Vol. 24 (4). — P. 639–660.
19. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease / S. Husby [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. — 2012. — Vol. 54, Issue 1. — P. 136–160.
20. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease / B. Piccini [et al.] // Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva. — 2012. — Vol. 104, Issue 5. — P. 248–254.
21. World Gastroenterology Organization Global Guidelines Celiac disease (long version). — 2016. — 35 p.



# Quantum Blue (Bühlmann, Швейцария)

## РЕФЛЕКТОМЕТР ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛЬПРОТЕКТИНА В ОБРАЗЦАХ КАЛА



### КАЛЬПРОТЕКТИН В КАЛЕ:

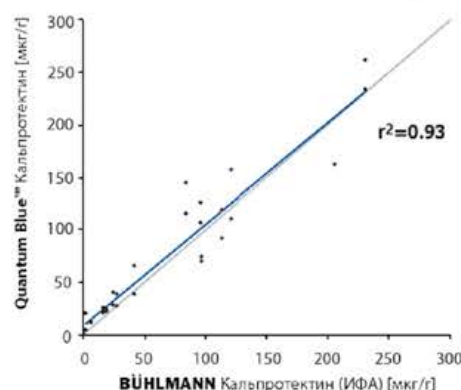
Кальпротектин — маркер воспаления, высвобождается нейтрофилами и макрофагами при их активации

Кальпротектин в кале позволяет дифференцировать воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) от синдрома раздраженного кишечника (СРК)

Высокая диагностическая ценность:  
низкая концентрация — отсутствие органического заболевания кишечника

Чувствительность для болезни Крона 99,9%,  
специфичность 97% (!);

Чувствительность для СРК 85%, специфичность 71%



### ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕСТА:

Общая продолжительность анализа:  
экстракция — 5 минут + собственно анализ — 12 минут

Отличная корреляция результатов анализа с данными, полученными методом ИФА ( $r^2 = 0.93$ )

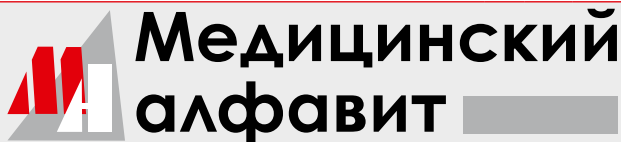


Quantum Blue®  
Reader



**ЗАО БиоХимМак** / 119991 Москва, Ленинские Горы, МГУ имени М.В. Ломоносова, д.1, строение 11 /  
телефон (495) 647-27-40, 939-10-60 / факс (495) 939-09-97 / e-mail: [info@biochemmack.ru](mailto:info@biochemmack.ru) /  
[www.biochemmack.ru](http://www.biochemmack.ru)

# БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) \_\_\_\_\_

Адрес (с почтовым индексом) \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_ Контактное лицо: \_\_\_\_\_

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге  
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

|           |                                                                                       |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Извещение | <b>ООО «Альфмед»</b>                                                                  |
|           | (наименование получателя платежа)<br>7716213348                                       |
|           | (ИНН получателя платежа)<br>Рс № 40702810738090108773                                 |
|           | (номер счета получателя платежа)<br>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА                   |
| Кассир    | (наименование банка и банковские реквизиты)<br>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 |
|           | Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год                   |
|           | (наименование платежа)<br>Дата _____ Сумма платежа _____                              |
|           | Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____                                      |
| Квитанция | <b>ООО «Альфмед»</b>                                                                  |
|           | (наименование получателя платежа)<br>7716213348                                       |
|           | (ИНН получателя платежа)<br>Рс № 40702810738090108773                                 |
|           | (номер счета получателя платежа)<br>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА                   |
| Кассир    | (наименование банка и банковские реквизиты)<br>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 |
|           | Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год                   |
|           | (наименование платежа)<br>Дата _____ Сумма платежа _____                              |
|           | Плательщик (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.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

# РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ, ГЕПАТОЛОГИИ РГА



## ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ НА 2019 ГОД



### КОНТАКТЫ:

**Остроумов  
Александр Сергеевич**  
моб.: +7 (910) 460 0228  
e mail: fin.fin@ru.net,  
ostroumov.a.s@mail.ru

**Курбацкий  
Илья Сергеевич**  
моб.: +7 (926) 066 7867;  
e mail: ikurb@yandex.ru

| МЕРОПРИЯТИЕ                                                                                                                                                              | ДАТЫ<br>ПРОВЕДЕНИЯ                 | МЕСТО<br>ПРОВЕДЕНИЯ              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| XXX Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Желудок 2019. Метаболическая организация функций желудка» (400–450 участников)                       | 7 февраля                          | Москва                           |
| Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (1000 участников)                                                                                  | 1–3 марта                          | Москва<br>Рэдиссон<br>Славянская |
| Выездная сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. Общая гастроэнтерология                                                                           | Май<br>(дата будет<br>уточнена)    | Казань                           |
| XXXI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2019. Как сберечь жизнь больным с заболеваниями поджелудочной железы» (350–450 участников) | 6 июня                             | Москва                           |
| XXXII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Пищевод 2019» (400–450 участников)                                                                 | 12 сентября                        | Москва                           |
| Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (1000 участников)                                                                                   | 4–6 октября                        | Москва<br>Рэдиссон<br>Славянская |
| XXV Юбилейная Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (3500–4000 участников)                                                                               | 7–9 октября                        | Москва                           |
| Выездная сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. Общая гастроэнтерология                                                                           | Ноябрь<br>(дата будет<br>уточнена) | Екатеринбург                     |
| XXXIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Intestinum 2019. Воспаление, моторика, микробиом» (350–450 участников)                            | 5 декабря                          | Москва                           |

[www.gastro.ru](http://www.gastro.ru)  
[www.liver.ru](http://www.liver.ru)

# РАБЕПРАЗОЛ-СЗ

ингибитор протонной помпы

Северная  
ЗВЕЗДА



**Радуйся жизни без изжоги!**

- Капсулы кишечнорастворимые<sup>1</sup>
- Время суток и прием пищи** не влияют на активность Рабепразола-СЗ<sup>1</sup>
- Действие начинается в течение **1 часа** после приема, достигает **максимума через 2-4 часа** и длится до **48 часов**<sup>1</sup>

10 мг 28 капсул

20 мг 14, 28 капсул



## УРСОДЕЗ®

урсодезоксихолевая кислота

250 мг 50, 100 капсул

500 мг 30 капсул

УДОБСТВО В ПРИМЕНЕНИИ: 2 капсулы 250 мг  1 капсула 500 мг

**Лечение печени и ЖКТ**



<sup>1</sup>Из инструкции по медицинскому применению препарата Рабепразол-СЗ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ