

№ 1–2 / 2014

# Гастроэнтерология Санкт-Петербурга

Научно-практический журнал

Председатель редакционного совета:**Е. И. Ткаченко**

вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, главный гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, засл. деятель науки РФ, д-р мед наук, профессор

Редакционный совет:**М. Ш. Абдуллаев (Алматы)****А. Ю. Барановский (Санкт-Петербург)****Р. Р. Бектаева (Астана)****С. В. Васильев (Санкт-Петербург)****В. Ю. Голофеевский (Санкт-Петербург)****В. Б. Гриневич (Санкт-Петербург)****А. Б. Жебрун (Санкт-Петербург)****М. П. Захараш (Киев)****Е. А. Корниенко (Санкт-Петербург)****Л. Б. Лазебник (Москва)****Ю. В. Лобзин (Санкт-Петербург)****В. А. Максимов (Москва)****С. И. Пиманов (Витебск)****Ю. Я. Покротниекс (Рига)****В. Г. Радченко (Санкт-Петербург)****В. И. Симаненков (Санкт-Петербург)****Н. В. Харченко (Киев)**Главный редактор:**С. И. Ситкин**Учредитель: ООО «Гастро»Издатель: ООО «Аванетик»Редакция:

197110, Санкт-Петербург, ул.

Пионерская, д. 30, лит. В, оф. 202,

тел. 8 (812) 644-53-44

E-mail: [gastro@peterlink.ru](mailto:gastro@peterlink.ru)[www.gastroforum.ru](http://www.gastroforum.ru)Распространение:

Почтовая рассылка медицинским и фармацевтическим организациям, вузам, НИИ, ведущим специалистам РФ, СНГ и стран Балтии.

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.  
Свидетельство о регистрации: ПИ № 2-5904 от 12.04.2002 г.  
ISSN 1727-7906. Издается с 1998 года.  
Ранее выходил под названием «Гастробюллетень».  
Индекс издания в Объединенном каталоге «Пресса России» – 40516.

На 1-й с. обл.: Дворцовая площадь. Фото С. Телевного.

Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов.

Все рекламируемые товары и услуги должны иметь соответствующие сертификаты, лицензии и разрешения.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. При использовании материалов издания ссылка на журнал обязательна.

Установочный тираж: 3000 экз.

Цена свободная.

© ООО «Гастро», 2014



## Содержание

### Клиническая гастроэнтерология

*Б. Д. Старостин*

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I).

Эпидемиология, факторы риска ..... 2

*О. Н. Мицукши, Т. Б. Тогчий*

Хронический гастрит: новые возможности терапии ..... 15

*В. А. Бурковская*

Топическому стероиду подвластно многое ..... 20

### Экспериментальная гастроэнтерология

*И. Г. Пахомова, М. Н. Макарова, В. А. Егшина*

НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного

тракта по данным эксперимента ..... 26

*В. А. Калашникова, Н. В. Барышникова, Ю. П. Успенский*

Популяционно-генетические характеристики

*Helicobacter pylori* у низших приматов и людей ..... 31*М. Ю. Серкова*

Динамика состояния микрофлоры кишечника у пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию, по результатам исследования метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной

хроматографии — масс-спектрометрии ..... 35

# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска

Б.Д. Старостин

Городская поликлиника № 38 (гастроэнтерологическое отделение), Санкт-Петербург (borslar56@yandex.ru)

*В работе представлены данные метаанализа распространенности симптомов ГЭРБ в России, а также различных регионах мира (Северной и Южной Америке, Азии, Европе, Австралии). Распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ в России варьирует от 6,4% до 23,6%, в среднем 14,5%, что сравнимо с данными по распространенности еженедельных симптомов ГЭРБ в западных странах. Наиболее высокая распространенность симптомов ГЭРБ не менее 1 раза в неделю отмечается в Северной Америке (США) – 20,8%, затем в Европе – 18,9%, Австралии и Южной Америке – 13,4%, и существенно реже в Азии – 10,2%. Выявлен общий тренд в сторону увеличения еженедельных симптомов ГЭРБ во всех регионах мира, в том числе Санкт-Петербурге от 17,8% до 22,5%, а также осложнений ГЭРБ – пищевода Барретта и аденокарцинома пищевода. Проведен анализ факторов риска развития ГЭРБ.*

*Показана высокая эффективность ведения в антирефлюксный режим пребиотического препарата «Флоролакт» в мультицентральном исследовании. Полное устранение симптомов ГЭРБ у пациентов 1-й группы (ИПП + флоролакт) было отмечено у 60% (intention to treat – ITT) и у 70% (per protocolum – PP). Во 2-й группе (только ИПП) соответственно у 49% (ITT) и у 51% (PP), а в 3-й группе (только флоролакт) у 26% (ITT) и у 29% (PP); различия между 1-й и 2-й группами, 1-й и 3-й группами, 2-й и 3-й статистически значимы. Во всех трех группах отмечено уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ, но более значимое – при сочетанной терапии ИПП + флоролакт.*

**Ключевые слова:** ГЭРБ, метаанализ, пищевод Барретта, пребиотик, факторы риска, флоролакт, эпидемиология.

## Введение

В последние годы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) уделяется огромное внимание. Опубликованы тысячи работ по различным аспектам ГЭРБ, более 25000 публикаций только в системе Pubmed. Ведущие гастроэнтерологические организации России – Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР), Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА), а также гастроэнтерологические сообщества других стран мира разрабатывают позиции, консенсусы по проблемам ГЭРБ. Но по-прежнему существует много нерешенных и спорных вопросов при освещении отдельных тем, связанных с ГЭРБ.

Наиболее известными и общепринятыми документами, связанными с ГЭРБ, конечно, являются Монреальское соглашение 2006 года, одобренное всемирной организацией гастроэнтерологов, и Вевейское соглашение по неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) 2009 года (по факту публикации), позиции диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни Американского колледжа гастроэнтерологии (АКГ) 2013 года, Соглашение по лечению ГЭРБ Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) и Азиатско-Тихоокеанский консенсус по лечению ГЭРБ от 2008 года, V Московское соглашение по проблемам лечения и диагностики кислотозависимых заболеваний НОГР 2013 года и многие другие. Следует признать, что по ряду позиций существуют значимые разногласия, что требует объяснения на основе современных знаний и медицины, базирующейся на доказательствах.

## Определение понятия ГЭРБ

В соответствие с первым пунктом Монреальского соглашения:

**ГЭРБ – состояние, которое развивается, когда рефлюкс желудочного содержимого вызывает беспокоящие симптомы и/или осложнения [1].**

Данное определение имеет ряд недостатков. Прежде всего, из него невозможно понять характер течения данного заболевания, спектр поражения. Более точным является следующее определение ГЭРБ:

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное ретроградным**

**током рефлюксного содержимого в пищевод и/или экстраэзофагеально, протекающее с поражением или без видимого поражения слизистой оболочки пищевода и сопровождающееся нарушением самочувствия пациента.**

Из данного определения становится сразу понятно, что ГЭРБ протекает хронически, может рецидивировать, с эзофагеальными и/или экстраэзофагеальными проявлениями, может быть определена в форме эрозивной или неэрозивной рефлюксной болезни и требует соответственно определенной тактики лечения. Следует согласиться с Л.Б. Лазебником, что раскрытый вариант определения ГЭРБ в отличие от Монреальского является более конкретным [2], что согласуется и с определением ГЭРБ, принятым Всемирной организацией здравоохранения.

**Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) является формой ГЭРБ, характеризуется наличием беспокоящих рефлюкс-связанных симптомов в отсутствие эрозий слизистой оболочки пищевода при обычной эндоскопии и без недавнего использования кислотосупрессивной терапии (пункт 1 Вевейского соглашения по НЭРБ) [3].**

Но пациенты с функциональной изжогой (нозологическая форма в соответствии с Римскими III диагностическими критериями) тоже имеют изжогу при отсутствии повреждения слизистой оболочки пищевода. Не случайно в контексте данного определения НЭРБ следует уточнить, что симптомы заболевания коррелируют с гастроэзофагеальными рефлюксами – ГЭР (кислотными и некислотными) при 24-часовом рН-импеданс-мониторировании. Следовательно, диагноз НЭРБ может быть установлен только при проведении эндоскопического исследования и 24-часовой рН-импедансометрии с оценкой симптоматического индекса и/или более точного показателя SAP (symptom association probability – вероятность связи с симптомом) без использования в течение 2 недель до исследований ингибиторов протонной помпы (ИПП). На практике лишь в единичных центрах верификация НЭРБ происходит по данному алгоритму диагностики.

Истинная распространенность эрозивной формы ГЭРБ, безусловно, существенно более высокая, чем установлено, и наоборот, распространенность НЭРБ, скорее всего, завыше-

на. Трудно представить, что пациент в течение года, испытывая симптомы ГЭРБ, не будет принимать препараты, способные привести к заживлению слизистой оболочки пищевода – ИПП или блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина. При этом 20% пациентов после приема ИПП будут оставаться в ремиссии в течение 1 года наблюдения.

#### Эпидемиология

Актуальность ГЭРБ объясняется, прежде всего, ее чрезвычайно высокой распространенностью и неуклонным ростом, даже в тех странах и регионах, где ранее встречалась редко.

Практически во всех странах мира определяется существенный рост заболеваемости ГЭРБ, что было подтверждено российскими и зарубежными исследованиями, как в Европе и Америке, так и в Азии. Рост заболеваемости ГЭРБ сопровождается существенным ростом основного осложнения ГЭРБ – аденокарциномы пищевода (за последние 20 лет в несколько раз).

По данным Kahrilas P.J., ГЭРБ страдают до 20% населения западных стран [4]. Позже были представлены данные, что ГЭРБ выявляется у трети взрослого населения западных стран [5, 6]. В США симптомы ГЭРБ встречаются у 15–40% взрослого населения ежемесячно, в западном мире – у 10–20% [7, 8]. 60% населения США имеют симптомы ГЭРБ в течение года и 20–30% еженедельно [9]. ГЭРБ – наиболее часто выявляемый в США диагноз из заболеваний желудочно-кишечного тракта – 8,9 миллионов в год, что существенно опережает даже пред-

ставленные суммарно заболевания, сопровождающиеся запорами, а также синдром раздраженного кишечника, дивертикулярную болезнь, желчнокаменную болезнь [10]. В странах Азии заболеваемость ГЭРБ хотя и повышается, но сохраняется существенно более низкой, варьируя от 3% до 7% симптомов ГЭРБ еженедельно [11–13]. Анализируя заболеваемость ГЭРБ, следует учитывать такие параметры, как временной отрезок (наличие симптомов заболевания ежедневно, в неделю, ежемесячно или в течение года), возраст, пол, расовую принадлежность, географическое расположение, а также использовался ли специальный опросник или нет, и другие. Применение специальных опросников ГЭРБ в сравнении с определением симптомов данного заболевания выявляет более низкие цифры ГЭРБ, что подтверждалось различными исследователями. Только при многостороннем анализе можно сравнить заболеваемость в разных регионах, странах мира. Обобщенные данные по 77671 пациенту, представленные P. Moayyedi & Axon A.T.R., выявили распространенность симптомов ГЭРБ в течение 1 месяца у 25% населения западных стран, у 12% еженедельно и у 5% ежедневно [14].

Определение распространенности ГЭРБ, как правило, базируется на основных симптомах (изжога, регургитация). Истинная распространенность существенно выше известных величин, если учитывать возможность наличия ГЭРБ с атипичными симптомами, а без основных, а также данные, в соответствии с которыми эрозивная форма ГЭРБ может выявляться даже

Таблица 1. Распространенность ГЭРБ в различных регионах России

Исследование (ссылка)	Регион	Возраст (лет)	Количество пациентов (n)	Частота изжоги в % (суммарно)	Частота изжоги и/или регургитации (не менее 1 раза в неделю) в %
Старостин Б.Д., 2000	Санкт-Петербург	18–82	1898	46,0	17,8
Курилович С.А., 2000	Новосибирск	–	1701	50,0	10,2
Лазебник Л.Б., 2004; 2007	Москва	–	1065	–	23,6
Старостин Б.Д., 2005	Санкт-Петербург	18–84	2357	56,0	16,7
Курилович С.А., 2009	Новосибирск	45–69	1040	30,0	17,0
Исаков В.А., 2008 (АРИАДНА)	11 городов	М <sub>ср</sub> – 41,99	14521	59,7	22,7
Лазебник Л.Б., 2009 (МЭГРЕ)	6 городов Казань Кемерово Красноярск Рязань Санкт-Петербург Саранск	17-75 (М <sub>ср</sub> – 34,8)	7812	47,5	14,1 11,3 11,6 14,1 14,3 13,4 (М <sub>ср</sub> = 13,1)
Цуканов В.В., 2009	Восточная Сибирь	М <sub>ср</sub> – 35,7 М <sub>ср</sub> – 42,9 М <sub>ср</sub> – 39,8 М <sub>ср</sub> – 35,8	10780 6678 (европеоиды) 2085 (хакасы) 1445 (тувинцы) 572 (эвенки)	32,5 34,8 36,9 17,4	12,3 10,3 12,9 6,4
Буторин Н.Н., 2010	Хакасия	–	1411 905 (европеоиды) 506 (хакасы)	31,4 25,5	14,7 10,3
Абдулхаков С.Р., 2011	Казань	18–87	908	56,8	7,2
Старостин Б.Д., 2013	Санкт-Петербург	18–93	3754	64,0	22,5

Таблица 2. Распространенность ГЭРБ в различных странах Азии (в %)

Исследование (ссылка [по первому автору])	Страна	Распространенность изжоги и/или регургитации
Mansour-Ghanaei F., 2013 [26]	Иран	9,1
Somi M.H., 2008 [27]	Иран	26,8
Nourae M., 2007 [28]	Иран	21,2
Nourae M., 2007 [29]	Иран	6,8
Pourshams Aletaha N., 2007 [30]	Иран	12,3
Rogha M., 2006 [31]	Иран	12,9
Moghimi-Dehkordi B., 2008 [32]	Иран	29,2
Aletaha N., 2007 [33]	Иран	12,3
Pourshams A., 2005 [34]	Иран	16,3 (студенты); 8,8 (доноры); 15,1 (горожане Gonbad)
Khoshbaten M., 2003 [35]	Иран	2,7
Somi M.H., 2006 [36]	Иран	6,3
Solhpour A., 2008 [37]	Иран	9,1
Ehsani M.J., 2007 [38]	Иран	7,9
Nasseri-Moghaddam S., 2008 [39]	Иран	18,2
Saberi-Firozi M., 2007 [40]	Иран	15,4
Mahmoudi S., 2003 [42]	Иран	7,0
Moghimi-Dehkordi, 2011 [43]	Иран	2,8
Pourhoseingholi M., 2012 [44]	Иран	8,9
	<b>Иран</b>	<b>М<sub>ср</sub> = 12,5 (2,7–29,2)</b>
Bor S., 2005 [45]	Турция	20,0
Kitapcioglu G., 2007 [46]	Турция	20,0,
Zeynel Mungan, 2012 [47]	Турция	27,5
	<b>Турция</b>	<b>М<sub>ср</sub> = 22,5</b>
Hu W.H., 2002 [48]	Китай	4,8
Wong W.M., 2003 [11]	Китай	2,5
Wong W.M., 2004 [49]	Китай	2,7
Pan G., 2000 [50]	Китай	3,1
Wang J.H., 2004 [51]	Китай	4,1
X.-Q. Ma, 2009 [52]	Китай	6,2
Chun-Yan Niu, 2012 [53]	Китай	35,0 (уйгуры); 28,0 (ханы)
Chen T., 2012 [54]	Китай	1,7
He J., 2010 [55]	Китай	5,2
	<b>Китай</b>	<b>М<sub>ср</sub> = 9,3 (1,7–35,0)</b>
Fujiwara Y., 2005 [12]	Япония	6,6
Watanabe Y., 2003 [56]	Япония	6,7
Hirakawa K., 1999 [57]	Япония	3-10%
	<b>Япония</b>	<b>М<sub>ср</sub> = 6,6 (3,0–10)</b>
Cho Y.S., 2005 [13]	Корея	3,5
Bhatia S.J., 2011 [58]	Индия	7,6
Sharma P.K., 2011 [59]	Индия	5,9
Kumar S., 2011 [60]	Индия	18,7
	<b>Индия</b>	<b>М<sub>ср</sub> = 10,7 (5,9–18,7)</b>
Shaha M., 2012 [61]	Бангладеш	5,25
Menachem Moshkowitz, 2011 [62]	Израиль	12,5
Sperber A.D., 2007 [63]	Израиль	9,3
	Израиль	М <sub>ср</sub> = 10,9
	<b>Азия</b>	<b>М<sub>ср</sub> = 10,2 (1,7–35,0)</b>

Примечание. В анализ включены только исследования, в которых указывалось о распространенности симптомов ГЭРБ не менее 1 раза в неделю. Обращает на себя внимание высокая распространенность симптомов ГЭРБ в таких азиатских странах, как Исламская Республика Иран – М<sub>ср</sub> = 12,5 и, особенно, Турция (введена в данную таблицу, так как основная часть Турции входит в Азию) – М<sub>ср</sub> = 22,5, а также данные Chun-Yan Niu (2012) по Китаю – 35,0% у уйгуров и 28,0% у ханов. Из анализа была исключена статья Mostaghni A. et al., 2009, так как в данном исследовании симптомы ГЭРБ были оценены у мигрирующих кочевников, не отражающих истинную популяцию Ирана [41].

при бессимптомном течении заболевания. Так, анализ случаев эрозивного эзофагита у пациентов, направленных на фиброэзофагогастродуоденоскопию в связи с подготовкой к оперативному пособию ( $n = 357$ ), выявил, что практически каждый второй при этом не имел эзофагеальных или экстраэзофагеальных симптомов, что согласуется с данными, представленными Lee D. и соавторами. 43% пациентов с эрозивным эзофагитом не проявляли эзофагофаренгиальных симптомов [15].

Анализ распространенности симптомов ГЭРБ в России свидетельствует о социальной и медицинской значимости данного заболевания для различных регионов России [16]. В ходе оценки различных данных о заболеваемости ГЭРБ в России был проведен метаанализ доступных исследований. В расчет брались только исследования, в которых минимальная группа была более 300 человек, у которых были оценены изжога и/или регургитация хотя бы 1 раз в неделю (см. табл. 1). Выбор критерием распространенности изжоги и/или регургитации не менее 1 раза в неделю неслучаен и связан с тем, что названные симптомы часто характеризуются пациентами как беспокоящие, что согласуется с определением ГЭРБ в соответствии с Монреальским соглашением. К тому же наличие изжоги хотя бы 1 раз в неделю повышает риск развития аденокарциномы пищевода в 8 раз. В метаанализ вошло 11 исследований – 47247 респондентов [17–24]. Безусловно, из оцененных исследований особого внимания заслуживают исследования, проведенные Исаковым В.А. и соавторами АРИАДНА (Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения) и Лазебником Л.Б. и соавторами МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России»). Наличие изжоги и/или регургитации не менее 1 раза в неделю в различных регионах России коле-

блется от 6,4% до 23,6%, в среднем 14,5%, что сравнимо с данными о распространенности еженедельных симптомов ГЭРБ в западных странах.

При анализе распространенности симптомов ГЭРБ в одном регионе обращает внимание тенденция дальнейшего роста распространенности ГЭРБ. За 13-летний период с 2000 по 2013 гг. наличие еженедельной изжоги и/или регургитации у респондентов в центральном районе Санкт-Петербурга возросло с 17,8% до 22,5% (различия статистически значимы). Косвенно на дальнейший рост заболеваемости ГЭРБ указывает существенное повышение выявляемости истинного пищевода Барретта (ПБ) в данном районе Санкт-Петербурга. Как видно из табл. 1, наиболее высокая распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ встречается в самых крупных городах России, соответственно, в Москве и Санкт-Петербурге. В последнем системном обзоре эпидемиологии ГЭРБ El-Serag H.B. и соавторы указали на дефицит данных из России, Бразилии, Индии, Африки и Японии [25]. Частично наши данные восполнили этот пробел, существенно дополняя сведения, представленные в их обзоре.

Ниже представлен анализ данных о распространенности ГЭРБ в странах Азии (табл. 2) [26–48, 11, 49–55, 12, 56, 57, 13, 58–63], Европы (табл. 3) [64–68, 6, 69–78], Северной и Южной Америки (табл. 4) [79–92].

В Австралии по данным Eslick G.D., Talley N.J., 2009 и Talley N.J., Woys P., Jones M. (1998) распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ соответственно 12,0% и 14,7% [93, 94] –  $M_{cp} = 13,4$ .

Наиболее высокая распространенность симптомов ГЭРБ не менее 1 раза в неделю отмечается в Северной Америке (США) – 20,8%, затем в Европе – 18,9%, Австралии и Южной Америке – 13,4%, и существенно реже в Азии – 10,2%.

Таблица 3. Распространенность ГЭРБ в различных странах Европы (в %)

Исследование (ссылка [по первому автору])	Страна	Распространенность изжоги и/или регургитации
Lulzim Çela, 2013 [64]	Албания	11,9
Deltenre Melot C., 1998 [65]	Бельгия	11,3
Mohammed I., 2005 [66]	Великобритания	21,0
Mohammed I., 2003 [67]	Великобритания	18,0
Thompson W.G., 1982 [68]	Великобритания	10,3
	<b>Великобритания</b>	<b><math>M_{cp} = 16,4 (10,3–21,0)</math></b>
Bollschweiler E., 2007 [6]	Германия	25,0
Jane Møller Hansen, 2009 [69]	Дания	36,0
J. Ponce, 2006 [70]	Испания	15,0
Diaz-Rubio M., 2004 [71]	Испания	9,8
	<b>Испания</b>	<b><math>M_{cp} = 12,4</math></b>
Valle C., 1999 [72]	Италия	7,7
Isolauri J., 1995 [73]	Финляндия	15,0
Bretagne J.F., [74]	Франция	31,3
Ronkainen J., 2005 [75]	Швеция	25,9
Nilsson, 2004 [76]	Швеция	23,0
Terry P., 2000 [77]	Швеция	16,7
Lofdahl H.E., 2011 [78]	Швеция	8,8
	<b>Швеция</b>	<b><math>M_{cp} = 18,6 (8,8–25,9)</math></b>
	<b>Европа</b>	<b><math>M_{cp} = 18,6 (7,7–36,0)</math></b>

Примечание. В анализ включены только исследования, в которых указывалось о распространенности симптомов ГЭРБ не менее 1 раза в неделю. Обращает на себя внимание крайне высокая распространенность симптомов ГЭРБ в таких странах, как Дания – 36,0%, Франция – 31,3%.

Таблица 4. Распространенность ГЭРБ в различных странах Америки (в %)

Исследование (ссылка [по первому автору])	Страна	Распространенность изжоги и/или регургитации
Friedenberg F.K., 2013 [79]	США	17,6
Yuen E., 2010 [80]	США	26,2 (все); 38,0 (испанцы); 14,7 (азиаты); 22,1 (афроамериканцы); 29,9 (белые)
Friedenberg F.K., 2010 [81]	США	25,6
Jacobson B.C., 2006 [82]	США	22,0
El-Serag H.B., 2005 [83]	США	26,0
El-Serag H.B., 2004 [84]	США	27,0 (черные); 23,0 (белые); 24,0 (другие)
Locke G.R. III, 1999 [85]	США	20,0
Locke G.R. III, 1997 [86]	США	19,8
Talley N.J., 1994 [87]	США	12,0
Talley N.J., 1992 [88]	США	13,2
Nebel O.T., 1976 [89]	США	14,0
	США	$M_{cp} = 20,8$ (12,0–38,0)
	<b>Северная Америка</b>	<b><math>M_{cp} = 20,8</math></b>
Chiocca J.C., 2005 [90]	Аргентина	23,0
Moraes-Filho J.P., 2005 [91]	Бразилия	11,9
Dacoll C., 2012 [92]	Уругвай	14,14 (симптомы); 4,69 (опросник)
	<b>Южная Америка</b>	<b><math>M_{cp} = 13,4</math></b>
	<b>Америка</b>	<b><math>M_{cp} = 17,1</math> (4,69–38,0)</b>

Примечание. В анализ включены только исследования, в которых речь шла о распространенности симптомов ГЭРБ не менее 1 раза в неделю.

По данным El-Serag распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ в соответствии с исследованиями популяций в Европе, США, Азии и Южной Америке достоверно увеличивается [95]. Косвенным доказательством увеличения распространенности ГЭРБ является тенденция учащения осложненный ГЭРБ: ПБ, аденокарцинома пищевода (АКП). Так, в США установлено 6-кратное увеличение АКП, а увеличение частоты ПБ за 30-летний период возросло в 28 раз. В Европейских исследованиях распространенность ПБ повысилась в 1,6–1,8 раза за 5-летний период, в Великобритании от 0,2% до 1,6% всех эндоскопий за 1977–1996 годы [96–100].

#### Факторы риска ГЭРБ

Так что же способствует увеличению распространенности ГЭРБ?

Анализ многочисленных литературных источников и данных собственных наблюдений в течение более 25 лет свидетельствует, что предполагаемыми факторами риска ГЭРБ следует считать возраст, этническое происхождение и географическое положение, более высокий индекс массы тела (ИМТ), ожирение, курение, алиментарные факторы, повышенное употребление различных препаратов, способствующих развитию ГЭРБ (индукторы ГЭРБ), которые могут снижать тонус ниж-

Таблица 5. Факторы риска ГЭРБ

Демографические	Генетические	Образ жизни и другие
Возраст (+). Пол (?). Географическое положение (+). Этническое происхождение (+). ИМТ (+), ожирение (+). Беременность (+).	Отягощенный семейный анамнез (+). Отягощенный эпидемиологический анамнез (+). Генетический полиморфизм IL-1B, IL-1RN, гена ЦОГ-2, IL-10, CCND1, гена ЭФР, гена GNB3 (+).	Курение (?). Злоупотребление алкоголем (?). Характер питания: жареная пища (?), большие приемы пищи (?), прием пищи перед сном (?), ночные перекусы (?), быстрый прием пищи (?), кофе (?), чай(?), шоколад и шоколадные изделия (?), томаты и цитрусовые (?), мята (?), лук (?), чеснок (?), газированные напитки (?), поваренная соль (+), увеличение в рационе мяса, жира, холестерина, масла, кальция (?), диетические волокна (-). Прием индукторов рефлюкса (+). Более низкий доход (+). Более низкий уровень образования (+). Недостаточная физическая нагрузка (+). Регулярная физическая нагрузка (-). Нарушенный сон (+). Психосоматические факторы (?). <i>Helicobacter pylori</i> (?).
(+) – доказанный фактор риска ГЭРБ, (?) – данные в отношении фактора риска противоречивы, (-) – превентивная роль в отношении ГЭРБ.		

него эзофагеального сфинктера (НЭС) или оказывать прямое раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода: антихолинергические препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды, нитраты у пациентов с ИБС и многие другие.

В отечественных и зарубежных исследованиях доказано влияние возраста как фактора риска развития ГЭРБ [21, 101]. Чем старше популяция, тем выше распространенность ГЭРБ. Однако, как было установлено в некоторых работах, после определенного возраста отмечается снижение показателей распространенности ГЭРБ.

Влияние пола на распространенность ГЭРБ противоречиво. С одной стороны, в некоторых исследованиях не выявлено преобладание распространенности ГЭРБ у мужчин или женщин, но, с другой стороны, в ряде исследований ГЭРБ преобладала у мужчин или женщин. Тем не менее, хорошо известно о таком факторе риска развития ГЭРБ, как беременность. Нарастание распространенности ГЭРБ происходит от первого триместра беременности к третьему [102]. В то же самое время ПБ чаще выявляется у мужчин. Преобладание мужского пола у пациентов с ГЭРБ может быть объяснено большей массой обкладочных клеток у мужчин, различиями в функционировании НЭС, более высоким ИМТ.

Не вызывает сомнений влияние на распространенность ГЭРБ таких факторов, как этническое происхождение и географическое положение. Распространенность ГЭРБ существенно ниже у азиатов, что было доказано данными исследователей из азиатских стран, а также распространенностью ГЭРБ у азиатов, проживающих в различных других (не азиатских) странах, например, в России или Израиле [8, 22, 103, 104].

Различия в распространенности ГЭРБ в регионах мира могут быть объяснены, прежде всего, тем, что термин «изжога» очень часто может быть не понят пациентами. Так, в исследовании Sprechler и соавторов термин «изжога» был понят только 35% белых американцев и лишь 13% азиатов [105]. Различия также могут быть обусловлены более низкими показателями желудочной секреции, ИМТ, потреблением в рационе жира, курением и употреблением алкоголя и, конечно, генетическим влиянием на азиатов и коренное население западных стран.

Частота рефлюксных симптомов зависит от ИМТ, причем даже при ИМТ в пределах нормы увеличение его на 3,5, в отличие от отсутствия динамики, ассоциировано с повышенным риском частого их проявления [106]. Ожирение способствует развитию ГЭРБ, нарушая анатомию и физиологию желудочно-пищеводного соединения, что в последующем приводит к развитию рефлюкс-эзофагита.

В ряде исследований было показано, что характер распределения жировой ткани может быть более важным в определении риска развития эрозивного эзофагита, ПБ и АКП [107–111]. Абдоминальное ожирение способствует развитию ГЭРБ, которая через развитие ПБ приводит к АКП. С абдоминальным ожирением ассоциированы гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, гипергликемия и сахарный диабет. Метаанализ Sidharth Singh и соавторов выявил, что центральное ожирение независимо от ИМТ ассоциировано с эзофагеальным воспалением, ПБ и АКП, а снижение массы тела приводит к полному устранению симптомов ГЭРБ у 65% и частичному уменьшению симптомов ГЭРБ у 15% [112, 113]. Снижение массы тела необходимо рекомендовать пациентам с ГЭРБ, ассоциированной с избыточной массой тела или ожирением [114–116].

Очень противоречивы данные в отношении характера питания, различных продуктов, входящих в рацион, макро- и микронутриентов и их влияния на развитие ГЭРБ. Крепкий чай, диета с большим употреблением мяса, холестерина, поваренной соли, кальция, масла коррелируют с ГЭРБ, тогда как

потребление высокого содержания в рационе белков, углеводов, калорий от протеинов, витамина С, злаков и картофеля, фруктов и яиц снижает риск развития ГЭРБ. Большое содержание в рационе жира, холестерина, насыщенных жирных кислот связано с ГЭРБ, однако такая связь отсутствовала в других исследованиях. По данным El-Serag H.V. и соавторов диетические волокна оказывают защитную роль в отношении развития ГЭРБ, однако в исследовании Vouin M. и соавторов диетические волокна снижали частоту ГЭР, но повышали их продолжительность [117, 118].

Долгие годы факторами риска ГЭРБ (триггерами) считались жареная пища, шоколад и шоколадные изделия, черный кофе, крепкий чай (как черный, так и зеленый), томаты и цитрусовые, мята, лук и чеснок в свежем виде, газированные напитки.

В многочисленных монографиях, исследованиях указывалось на целесообразность исключения из рациона питания указанных триггеров, снижения общего содержания жира в рационе, уменьшения размеров порции, определенном времени последнего приема пищи. Однако, по данным шведского исследования, проведенного Tegge и соавторами, не было выявлено влияния данных факторов на развитие ГЭРБ, а в работе Diaz-Rubio M. и соавторов была выявлена обратная зависимость между потреблением кофе и ГЭРБ [119, 71]. В эпидемиологическом исследовании (HUNT 2), проведенном в Норвегии (65363 респондента в возрасте от 20 лет и старше, представляющих 72,8% популяции), было показано, что у людей, употребляющих более 7 чашек кофе в день, отмечается 40% снижение риска развития рефлюксных симптомов в сравнении с теми, кто употребляет менее 1 чашки в день [5]. В этом же исследовании было выявлено превентивное влияние диетических волокон. С повышением количества пищевых волокон, преимущественно за счет хлеба, риск ГЭРБ снижался статистически значимо,  $p < 0,0001$ . Диетические волокна предупреждают развитие рака пищевода, особенно АКП, что было доказано в исследовании Coleman H.G. и соавторов [120]. Возможными механизмами протективного действия диетических волокон является модификация ГЭР и/или контроль массы тела.

В HUNT 1 исследовании, проведенном в Норвегии (75599 респондентов в возрасте от 20 лет и выше, представляющих 88,1% популяции), было выявлено статистически значимое влияние употребления столовой соли на развитие симптомов ГЭРБ ( $p < 0,0007$ ) [5]. Эти данные подтверждаются данными другого исследования, проведенного в Японии [121]. Употребление большого количества столовой соли может быть связано с употреблением большого количества мясных или рыбных блюд, а также дополнительным использованием соли при досоливаниях. В России большое количество соли содержат различные закуски, такие как соленые или маринованные огурцы, помидоры, грибы, квашеная капуста, чеснок и многие другие, а также в последние годы широко стали употребляться такие продукты, как суши и сашими в сочетании с различными острыми приправами.

Много говорилось о целесообразности исключения больших порций и быстрого приема пищи. Чем больше объем принятой пищи, тем больший процент пациентов имеют ГЭР. При употреблении одного и того же объема пищи за 5 минут или за 30 минут значительно большее количество рефлюксных эпизодов возникает после быстрого приема пищи.

Однако все эти алиментарные факторы риска ГЭРБ пока не имеют значимой доказательной базы, что нашло отражение в соглашении Американской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ГЭРБ (недостаточно доказательств, чтобы давать рекомендации в пользу или против употребления тех или иных продуктов; исключение специфических продуктов в отдельных случаях у индивидуальных пациентов, например,

если пациент постоянно испытывает изжогу после употребления алкоголя, кофе или других продуктов) и позициях диагностики и лечения ГЭРБ Американского колледжа гастроэнтерологии (рутинная элиминация продуктов и блюд, которые могут быть триггерами ГЭР, включая шоколад, кофе, чай, алкоголь, кислые и/или острые блюда не рекомендуется при лечении ГЭРБ) [114–116].

Одним из значимых факторов риска ГЭРБ является курение, что было доказано в многочисленных исследованиях [5, 8, 67, 73, 122]. Курение способствует снижению давления в области НЭС, уменьшению продукции слюны, снижению эзофагеального клиренса, снижению эффективности ингибиторов протонной помпы, но в ряде исследований эти данные не подтверждались, а прекращение курения не приводило к положительной динамике симптомов ГЭРБ.

Многие исследователи считают алкоголь фактором риска развития ГЭРБ вследствие снижения эзофагеального клиренса (более выраженный эффект у белого вина), но в других исследованиях такая связь не подтверждается.

Отмечено, что ГЭРБ чаще развивается в семьях с более низким ежемесячным доходом [62], а также при более низком образовательном уровне [62, 71, 84, 123, 124], однако в исследовании Ford A.C. и соавторов более высокий социально-экономический статус был фактором риска развития ГЭРБ и ПБ [125] – парадоксальная ситуация, потому что одним из факторов риска ГЭРБ является высокий ИМТ, который ассоциирован с более низким социально-экономическим статусом.

Существующие в настоящее время данные указывают на профилактический эффект регулярных физических упражнений продолжительностью не менее 30 минут и частотой не менее 1 раза в неделю на развитие ГЭРБ. Возможно, положительный эффект физических упражнений связан с укреплением ножек диафрагмы, и, как следствие, – с повышением барьерной функции гастроэзофагеального соединения. По данным HUNT 1 исследования было выявлено статистически значимое превентивное влияние физических упражнений (бег, катание на лыжах, плавание) на развитие ГЭРБ ( $p < 0,0001$ ) [5].

Одним из факторов риска развития ГЭРБ считается расстройство сна, что ранее, да и сейчас скорее оценивается как следствие ГЭРБ (снижение эзофагеальной перистальтики, уменьшение продукции слюны и базального давления в области НЭС в процессе сна, более частые расслабления НЭС в горизонтальном положении). Но связь между расстройствами сна и ГЭРБ может быть двунаправленной. Фазы сна влияют на пищеводные рефлексы – вторичную перистальтику пищевода и релаксационный рефлекс пищевода – верхний эзофагеальный сфинктер. Давление в области верхнего эзофагеального сфинктера (ВЭС) прогрессивно снижается с углублением фазы сна, что может приводить к эзофаголарингеальному рефлюксу; сократительный рефлекс пищевода-ВЭС и вторичная перистальтика пищевода могут быть выявлены во второй стадии фазы медленного сна и в фазе быстрого сна [126, 127]. Вторичная перистальтика и пищеводно-ВЭС сократительный рефлекс способствуют очищению пищевода от кислоты и других агрессивных факторов рефлюксного содержимого и защите дыхательных путей от рефлюксов желудочного содержимого. Следовательно, данные защитные механизмы в процессе сна ослабевают, а расстройство сна могут быть фактором риска развития ГЭРБ, что согласуется с большим исследованием, проведенным в Японии. При мультивариабельном анализе в порядке убывания по значимости наиболее важным фактором риска ГЭРБ являлся неадекватный сон, затем повышенная масса тела в подростковом возрасте, прием пищи до сна, привычка перекусывать ночью, индекс массы тела, женский пол, неадекватный завтрак, недостаточная физическая

нагрузка, возраст, применение антигипергликемических препаратов, быстрый прием пищи, злоупотребление алкоголем, гастрэктомия и сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, курение и другие [128].

Установлена связь ГЭРБ с генетическими факторами. Так, у монозиготных близнецов статистически значимо ГЭРБ встречается существенно чаще, чем у гетерозиготных ( $p < 0,001$ ). На генетическую связь указывает также семейный анамнез – наличие ГЭРБ у родителей и близких родственников (при этом не прослеживается возникновение ГЭРБ у супругов, что подтверждает влияние именно генетических факторов), а также генетический полиморфизм генов, влияющих на воспалительный ответ, лекарственный метаболизм, регуляцию клеточного цикла, метаболизм ксенобиотиков и другие [8, 67, 84].

Интерлейкин-1В (IL-1В) является геном, расположенным на хромосоме 2q14, кодирующим провоспалительный цитокин IL-1β. Полиморфизм гена IL-1В представлен IL-1В-511\*Т и IL-1В-31\*С – провоспалительные аллели, присутствие которых может приводить к повышению выраженности и распространенности гастрита с разрушением париетальных клеток, секретирующих соляную кислоту. Некоторые исследования подтвердили, что наличие IL-1В-511\*Т или IL-1В-31\*С аллели выполняет защитную роль развития ГЭРБ [129]. Ген IL-1RN расположен на хромосоме 2q14.2. Баланс между IL-1β и IL-1Ra (рецепторный антагонист IL-1) влияет на воспалительный ответ в тканях, который важен при многих заболеваниях, в том числе при развитии желудочной атрофии и интестинальной метаплазии. IL-1RN определяет полиморфизм VNTR (variable number of tandem repeats – переменное число тандемных повторов) – 5 различных аллелей. Наиболее частые в популяции аллели IL-1RN\*1 и IL-1RN\*2. Наличие IL-1RN\*2 (наиболее значимый мутантный вариант) ассоциировано с высоким содержанием IL-1Ra и низким IL-1β. IL-1RN\*2 аллели выполняют защитную роль в отношении развития ГЭРБ у пациентов с *Helicobacter pylori* так же, как гаплотип IL-1В-511\*Т/1RN\*1 [130, 131]. Полиморфизм генов IL-1В и IL-1RN влияет на характер воспаления: у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону продукции IL-1β воспаление протекает более остро, а у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону выработки IL-1Ra воспалительный ответ более продолжителен, что может приводить к хронизации воспаления.

Ген циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) расположен на 1q25.2-q25.3 и кодирует протеин ЦОГ-2, являющийся ключевым ферментом в биосинтезе простагландина. Развитие аденокарциномы пищевода у пациентов с пищеводом Барретта и рефлюкс-эзофагитом зависит от активности ЦОГ-2 [132].

Интерлейкин-10 – хорошо известный противовоспалительный цитокин, кодируется геном IL-10, расположенным на 1q31-q32. IL-10 подавляет синтез цитокинов Th1-клетками и снижает активность макрофагов. Генотип с высокой секрецией цитокина IL-10 ассоциируется с пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода. Ассоциация генотипа IL-10 – 1082 с IL-12В +1188А>С ассоциируется с редуцированным риском пищевода Барретта, а комбинация IL-12В АА генотипа и IL-10 АА или АG генотипов ассоциируется с рефлюкс-эзофагитом [132].

Повышенный риск развития ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода связан с определенным генотипом А/А гена CCND1, расположенного на 11q13 [133]. Данный ген определяет регуляторный протеин циклин D1 – ключевой белок, регулирующий клеточный цикл при переходе из фазы G1 в S-фазу.

Ген эпидермального фактора роста (ЭФР) расположен на 4q25. ЭФР – пептид, состоящий из 53 аминокислот, действует как сильный митогенный фактор. Гомозиготный ва-

риант G/G генотипа EGF A61G ассоциируется с более высоким риском развития аденокарциномы пищевода, особенно у пациентов с более выраженной или длительно протекающей ГЭРБ [134, 135].

Ген GNB3 через G-протеин участвует в ответе на кислоту, нейротрансмиттеры и гуморальные факторы, модулирующие сенсорную функцию пищевода. Генетический полиморфизм GNB3 C825T определяет измененное восприятие рефлюксных событий [136].

Пациенты с ГЭРБ в исследовании Vasavi M. и соавторов имели более высокую степень hMLH1 гиперметилирования в пищеводе [137]. MLH1 – ген, расположенный на 3-й хромосоме.

Genome-wide Assotiation study (GWAS) – исследования нуклеотидных полиморфизмов выявляют доказательства связи заболевания с генетическими факторами. Такое проведенное коллективом австралийских ученых исследование установило статистически значимую генетическую дисперсию для пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, генетическую корреляцию между ПБ и АКП, однако, не было выявлено статистически значимых результатов для ГЭРБ [138].

В настоящее время существуют доказательства связи ГЭРБ с психосоматическими/психиатрическими факторами. Тревога и депрессия являются частыми коморбидными состояниями при ГЭРБ. Ассоциация психосоматических факторов (тревога, депрессия) при ГЭРБ подтверждалась в многочисленных исследованиях [8, 48, 71, 85], но в исследовании Eslick G.D., Talley N.J. (2009) такая ассоциация отсутствовала [93].

В последние годы очень часто обсуждается возможная связь *Helicobacter pylori* (Н.р.) и ГЭРБ. На такую связь указывали данные ряда исследований, свидетельствующие о более низкой распространенности *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ. Так, по данным Raghunath A. и соавторов *H. pylori* выявлялась у 38,2% пациентов с ГЭРБ против 49,5% в контроле [139]. На популяционном уровне Н.р. и ГЭРБ негативно ассоциированы [140]. Эта ассоциация наиболее заметна для SaGа-позитивных штаммов *Helicobacter pylori*. Пациенты с осложнениями ГЭРБ (ПБ или АКП) менее часто инфицированы Н.р. Эрадикация Н.р. не вызывает и не обостряет ГЭРБ [141–143]. В 5 и 6 положениях Маастрихтского IV соглашения по лечению *H. pylori* указано, что статус Н.р. не влияет на выраженность симптомов, их рецидивирование и лечебную эффективность при ГЭРБ, а также существование негативной ассоциации между Н.р. и ГЭРБ [144].

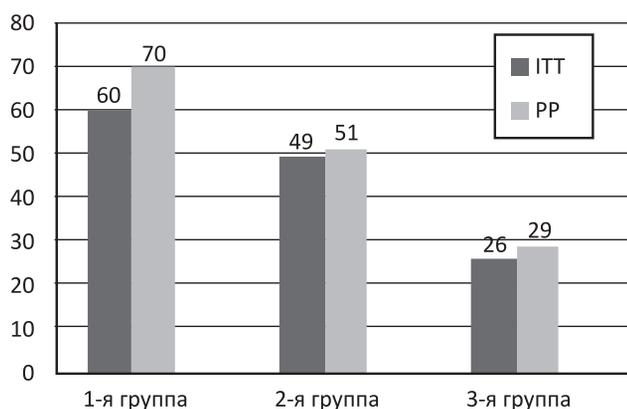
Верификация определенных заболеваний и состояний существенно повышает риск выявления ГЭРБ (см. табл. 6). К таким коморбидным заболеваниям следует отнести СРК, повышающий риск последующего выявления ГЭРБ в 3 раза, язвенную болезнь, хронический гастрит и, конечно же, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), размеры которой определяют изменения НЭС, его некомпетентность, нарушенную перистальтику, более выраженное повреждение слизистой пищевода, более продолжительную экспозицию рефлюксного содержимого, большие размеры кислотного кармана; заболевания соединительной ткани, особенно склеродермию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД) 2 типа, гипертензию, высокий уровень триглицеридов и холестерина, инфаркт миокарда, стенокардию, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также уже указанные ранее избыточную массу тела, ожирение и, конечно, неалкогольное жировое заболевание печени (многие из этих коморбидных состояний являются компонентами метаболического синдрома). О различных коморбидных состояниях при ГЭРБ указывалось в многочисленных исследованиях [5, 145–153].

Таблица 6. Коморбидные состояния

СРК
Язвенная болезнь
Хронический гастрит
ГПОД
Заболевания соединительной ткани
ХОБЛ
СД 2 типа
Гипертензия
Гиперхолестеринемия
Гипертриглицеридемия
Инфаркт миокарда
Стенокардия
ОНМК
Ожирение, избыточная масса тела
НАЖЗП
СРК – синдром раздраженного кишечника; ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт); НАЖЗП – неалкогольное жировое заболевание печени.

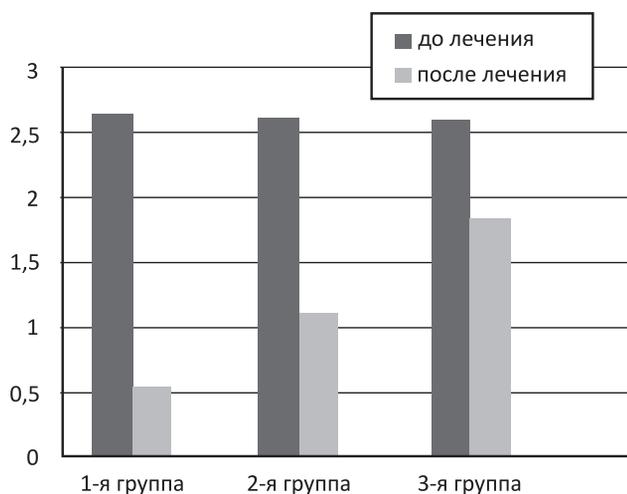
Одним из факторов риска развития ГЭРБ, как было установлено американскими исследователями, следует признать перенесенные острые кишечные бактериальные инфекции: сальмонеллез, кампилобактериоз, шигеллез и иерсиниоз, которые могут приводить к развитию функциональных заболеваний ЖКТ (постинфекционная форма СРК, диспепсия, запор) и ГЭРБ. Причем в данном исследовании было показано, что ГЭРБ после острой кишечной инфекции развивается даже чаще, чем СРК [154]. Аналогично постинфекционные желудочно-кишечные заболевания, такие как СРК, диспепсия, запор и ГЭРБ, возникали при последующем наблюдении после острого инфекционного гастроэнтерита, вызванного норовирусной инфекцией, причем ГЭРБ возникала почти в 2 раза чаще, чем СРК, в 4 раза чаще, чем диспепсия [155]. Очевидно, что перенесенное инфекционное заболевание изменяет микробиоту желудочно-кишечного тракта (необходимо также учитывать прием антибактериальных препаратов во время острой кишечной инфекции), в том числе пищевода. Таким образом, перенесенные острые кишечные инфекции следует рассматривать как факторы риска развития ГЭРБ. Вероятно, в ближайшее время будет выделена постинфекционная форма ГЭРБ по аналогии с СРК.

В настоящее время окончательно нельзя сказать, что нарушения микрофлоры пищевода ведут к развитию ГЭРБ и его осложнений, так как не известно, что первично, ведь эти нарушения биоценоза могут быть вызваны непосредственно ГЭР желудочно-дуоденального содержимого и приемом ИПП. Но первичны или вторичны изменения микробиоты пищевода, в любом случае они достоверно определяются при рефлюкс-эзофагите и ПБ, что требует соответствующей персонализированной направленной терапии. Является ли микробиом 2 типа фактором риска развития ГЭРБ, следует доказать в последующих исследованиях, и если ГЭРБ представляет микробиологическое заболевание, возможно применение нового варианта лечения, например, использование антибиотиков, пробиотиков или пребиотиков [156]. В любом случае, первичны или вторичны изменения микробиома пищевода, они требуют соответствующей коррекции (более оправданным представляется применение пребиотиков).



**Рис. 1.** Полное устранение симптомов ГЭРБ в группах (в %).  
1-я группа – пациенты, принимавшие ИПП + флоролакт;  
2-я группа только ИПП, а 3-я – только флоролакт.

Учитывая свойства пребиотического комплекса «Флоролакт», его влияние на факторы риска развития ГЭРБ, положительный эффект пищевых волокон на метаболические факторы риска (гиполипидемический, гипогликемический, снижение массы тела), нормализацию микрофлоры организма, возможное замещение микроорганизмов, которые способствуют снижению тонуса НЭС, нормализации моторики, нами был проанализирован прием флоролакта по 5,0 г 2 раза в день в течение 4 недель на фоне ингибитора протонной помпы. «Флоролакт®» – пребиотический препарат ООО «Аванетик», Россия, включает полусинтетический дисахарид лактитол и два типа натуральных растворимых пищевых волокон: фруктоолигосахариды (инулин) и гуммиарабик. В качестве контроля были пациенты с ГЭРБ, которые принимали ИПП в аналогичной дозе без флоролакта или только флоролакт без ИПП. В 1-й исследуемой группе 75 пациентов с ГЭРБ принимали флоролакт по 5,0 г 2 раза в день и ИПП 1 раз в день за 30–60 минут до утреннего приема пищи. Средний возраст пациентов 1-й группы 43,6 года (от 18 до 73 лет). Во 2-й (контрольной) группе (n = 73) средний возраст 42,9 года (от 18 до 74 лет). Пациенты 2-й группы принимали только ИПП 1 раз в день за 30–60 минут до утреннего приема пищи в течение 4 недель. В 3-й (контрольной) группе (n = 31) пациенты с ГЭРБ, которые прини-



**Рис. 2.** Уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ (в баллах).  
Различия между 1-й (ИПП + Ф) и 2-й (ИПП) группами статистически значимы,  $p < 0,01$ .  
Различия между 1-й и 3-й (Ф) и 2-й и 3-й группами статистически значимы,  $p < 0,05$ .  
Здесь ИПП – ингибитор протонной помпы; Ф – флоролакт.

мали только флоролакт по 5,0 г 2 раза в день в течение 4 недель. Сравнимые группы не имели статистически значимых различий по возрастно-половым критериям, степени выраженности симптомов ГЭРБ, оцененных по балльной системе от 0 до 3, где 0 – отсутствие симптомов, 1 – слабо выраженные, 2 – умеренно выраженные, 3 – выраженные. Состав групп по эрозивной (ЭРБ) и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) не различался, как не различался и по степени выраженности поражения у пациентов с ЭРБ (в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией). У всех пациентов диагноз ГЭРБ был установлен в соответствии с принятыми критериями.

Результаты нашего многоцентрового исследования свидетельствовали о положительной динамике во всех группах, но наиболее значимые положительные изменения отмечены в 1-й группе у пациентов, принимавших ИПП на фоне флоролакта по 1 пакету 5,0 г 2 раза в день. Полное устранение симптомов в этой группе было отмечено у 51 из 75 (60%) вошедших в исследование пациентов (intention to treat – ИТТ) и у 51 из 73 (70%) закончивших исследование по протоколу (per protocol – РР). Во 2-й группе соответственно у 36 из 73 пациентов – 49% (ИТТ) и у 36 из 71 – 51% (РР), а в 3-й группе у 8 из 31 пациента – 26% (ИТТ) и у 8 из 28 – 29% (РР); различия между 1 и 2 группами, 1 и 3 группами, 2 и 3 статистически значимы. У каждого четвертого пациента, принимавшего только флоролакт, симптомы ГЭРБ были полностью устранены, но максимальный эффект достигался при сочетанной терапии ИПП + флоролакт (рис. 1).

Уменьшение выраженности симптомов соответственно по группам было следующее: в 1-й группе от 2,65 до начала исследования к 0,54 после 4 недель лечения. Во 2-й группе от 2,61 до 1,1, а при монотерапии флоролактом – от 2,59 до 1,83. Во всех трех группах отмечено уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ, но более значимое в 1-й группе при сочетанной терапии ИПП + флоролакт (рис. 2).

Таким образом, введение в антирефлюксный режим пребиотического препарата «Флоролакт» существенно улучшает результаты такого лечения, является патогенетически обоснованным с учетом факторов риска развития ГЭРБ.

В последующем с учетом влияния флоролакта на микрофлору организма следует определить возможный противоречивый эффект флоролакта при ГЭРБ, воздействуя на микробиом пищевода при его изменениях.

Следует помнить также о превентивном действии пищевых волокон, входящих в состав флоролакта (фруктоолигосахариды и гуммиарабика), в отношении АКП.

Персонафицированная терапия пациента с ГЭРБ должна учитывать все возможные факторы риска данного заболевания, выявление которых должно быть начато уже на этапе тщательного сбора анамнеза заболевания и жизни.

В последующем в случае рефрактерного характера симптомов ГЭРБ могут быть применены исследования генотипического полиморфизма цитохрома P450 CYP2C19, выявляющие пациентов, которые быстро метаболизируют ИПП, а следовательно, у них в процессе лечения должны быть использованы ИПП, метаболизм которых не зависит от CYP2C19 – пантопразол, рабепразол, либо более высокие дозы ИПП (омепразол, эзомепразол, лансопразол).

Знание эпидемиологии заболевания определенного региона – это первый шаг на пути предупреждения и лечения данного заболевания.

**Gastroesophageal reflux disease (Part I).****Epidemiology, risk factors****Starostin B.**

Outpatient clinic No. 38 (Department of Gastroenterology),  
St. Petersburg, Russia

**Abstract**

In this work, data meta-analysis of the prevalence of GERD symptoms in Russia, as well as various regions of the world (North and South America, Asia, Europe, Australia). The prevalence of weekly GERD symptoms in Russia varies from 6.4% to 23.6%, on average, 14.5%, which is comparable with the data of the prevalence of weekly GERD symptoms in Western countries. The highest prevalence of GERD symptoms for at least 1 times a week in North America (USA) 20.8%, then in Europe by 18.9%, Australia and South America 13.4%, and significantly less in Asia to 10.2%. The general trend was revealed towards increasing weekly GERD symptoms in all regions of the world, including St. Petersburg from 17.8% to 22.5%, and complications of GERD – Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus. Analysis of risk factors for developing GERD was performed. Presented data high efficiency introduction in antireflux regime of prebiotic Florolact in multicentral study. Complete removal of symptoms GERD in patients of 1st group (PPI + Florolact) was observed in 60% (intention to treat – ITT) and 70% (per protocol – PP). In the 2nd group (only PPI) respectively in 49% (ITT) and 51% (PP), and in group 3 (only Florolact) 26% (ITT) and 29% (PP); differences between the 1 and 2 groups, 1 and 3 groups, 2 and 3 are statistically significant. In all three groups observed decrease in the severity of symptoms of GERD, but more significant in concomitant therapy PPI + Florolact.

**Keywords:** Barrett's esophagus, epidemiology, GERD, Florolact, meta-analysis, prebiotics, risk factors.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. and the Global Consensus Group.* The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.
2. *Лазебник Л.Б., Лу Е.Д.* Шаг вперед к победе над изжогой // *Фарматека.* – 2013. – № 6. – С. 44–48.
3. *Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P. et al.* Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease – The Vevey NERD Consensus Group // *Digestion.* – 2009. – Vol. 80. – P. 74–88.
4. *Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux disease // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276. – P. 983–988.
5. *Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al.* Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and influence of age and sex // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1040–1045.
6. *Bollschweiler E., Knoppe K., Wolfgarten E. et al.* Prevalence of reflux symptoms in the general population of Cologne // *Z. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 177–181.
7. *Johanson J.F.* Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 108 (suppl. 4a). – P. 99S–103S.
8. *Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al.* Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 710–717.
9. *Gastroesophageal reflux disease (GERD) Hospitalization in 1998 and 2005 – HCUP-US Home Page* // <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb44.jsp>.
10. *Peery A.F., Dellon E.S., Lund J. et al.* Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143, No. 5. – P. 1179–1187.
11. *Wong W.M., Lai K.C., Lam K.F. et al.* Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-esophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18. – P. 595–604.
12. *Fujiwara Y., Higuchi K., Watanabe Y. et al.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux symptoms in Japan // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 26–29.
13. *Cho Y.S., Choi M.G., Jeong J.J. et al.* Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 747–753.
14. *Moayyedi P., Axon A.T.R.* Review article: gastro-oesophageal reflux disease – the extent of the problem // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22 (Suppl. 1). – P. 11–19.
15. *Lee D., Lee K.J., Kim K.M. et al.* Prevalence of asymptomatic erosive esophagitis and factors associated with symptoms presentation of erosive esophagitis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2013; 48, No. 8. – P. 906–912.
16. *Старостин Б.Д.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // *Русский медицинский журнал.* – 1997. – Т. 5, № 2.
17. *Старостин Б.Д.* Оптимизация лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *РЖГГК.* – 2007. – № 4. – С. 4–10.
18. *Курилович С.А., Решетников В.О.* Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. – Новосибирск, 2000. – 165 с.
19. *Решетников О.В., Курилович С.А., Вобас М. и др.* Желудочно-кишечные симптомы у взрослого населения Новосибирска: распространенность и факторы риска // *Терапевтический архив.* – 2009. – № 2. – С. 11–16.
20. *Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С. и др.* Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2008. – № 1. – С. 20–29.
21. *Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др.* Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Терапевтический архив.* – 2011. – № 1. – С. 45–50.
22. *Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С. и др.* Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири // *РЖГГК.* – 2009. – № 3. – С. 38–41.
23. *Буторин Н.Н., Ржавичева О.С., Хоменко О.В. и др.* Распространенность и факторы риска изжоги в организованной популяции административного центра Республики Хакасия // *РЖГГК.* – 2010. – № 2. – С. 39–43.
24. *Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А.* Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в г. Казани // *Практическая медицина.* – 2011. – № 1. – С. 82–85.
25. *El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J.* Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* – 2014. – Vol. 63, No. 6. – P. 871–880.
26. *Fariborz M.-G. et al.* The epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a survey on the prevalence and the associated factors in a random sample of the general population in the Northern part of Iran // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* – 2013. – Vol. 4, No. 3. – P. 175–182.
27. *Somi M.H. et al.* Prevalence and Risk Factors of Gastro-esophageal Reflux Disease in Tabriz, Iran // *Iranian. J. Publ. Health.* – 2008. – Vol. 37. – P. 85–90.
28. *Nouraei M. et al.* Hygiene could affect GERD prevalence independently: A population-based study in Tehran // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1353–1360.
29. *Nouraei M. et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux symptoms in Tehran, Iran: a population-based telephone survey // *Arch. Iran. Med.* – 2007. – Vol. 10, No. 3. – P. 289–294.
30. *Pourshams A., Aletaha N. et al.* Gastroesophageal reflux disease in Iranian general population: The prevalence and risk factors // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. A-485.
31. *Rogha M. et al.* Gastroesophageal Reflux Disease in Esfahan // *Gavresh.* – 2006. – Vol. 11, No. 3. – P. 145–149.
32. *Moghimi-Dehkordi B. et al.* Study of Non-Specific Symptoms of Gastro Esophageal Reflux Disease: A Population-based Study // *Knowledge & Health.* – 2008. – Vol. 4. – P. 10–13.

33. *Aletaha N., Pourshams A., Nouraei M. et al.* The Role of Psychosocial Disorders in Gastroesophageal Reflux Disease // *Govaresh.* – 2007. – Vol. 12. – P. 92 – 97.
34. *Pourshams A., Rahmani A.R., Hatami K.* Gastroesophageal Reflux Disease in Iran // *Govaresh.* – 2005. – Vol. 10. – P. 48–53.
35. *Khoshbaten M.* Gastro-esophageal reflux disease in north-western Tabriz, Iran // *Indian J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 138–139.
36. *Somi M.H. et al.* Prevalence and precipitating factors of gastroesophageal reflux disease in a young population of Tabriz, Northwest of Iran // *Saudi Med. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1878–1881.
37. *Solhpour A. et al.* Gastro-esophageal reflux symptoms and body mass index: no relation among the Iranian population // *Indian J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 27. – P. 153–155.
38. *Ehsani M.J., Maleki I., Mohammadzadeh F. et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Tehran // *Iran J. Gastroenterol., Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1419–1422.
39. *Nasseri-Moghaddam S. et al.* Epidemiological study of gastro-oesophageal reflux disease: reflux in spouse as a risk factor // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P. 144–153.
40. *Saberi-Firozi M. et al.* Risk factors of gastroesophageal reflux disease in Shiraz, southern Iran // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 5486–5491.
41. *Mostaghni A. et al.* Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Qashqai migrating nomads, southern Iran // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 961–965.
42. *Mahmoudi S., Pourshams A., Akbari M. et al.* The prevalence of irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease among Tehran university students // *Govaresh.* – 2003. – Vol. 8, No. 4. – P. 159–62.
43. *Moghimi-Dehkordi B., Vahedi M., Khoshkrood M.B. et al.* Economic burden of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: A community-based study // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 12, No. 2. – P. 86–89.
44. *Pourhoseingholi M.A., Moghimi-Dehkordi B. et al.* Epidemiological features of gastro-esophageal reflux disease in Iran based on general population // *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* – 2012. – Vol. 5, No. 1. – P. 54–59.
45. *Bor S. et al.* Gastroesophageal reflux disease in a low income region in Turkey // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 75–65.
46. *Kitapcioglu G., Mandiracioglu A., Bor C.C. et al.* Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 14–19.
47. *Mungan Z.* Prevalence and demographic determinants of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish general population: A population-based cross-sectional study // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 23, No. 4. – P. 323–332.
48. *Hu W.H., Wong W.M., Lam C.L. et al.* Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 2081–2088.
49. *Wong W.M., Lai K.C., Lam K.F. et al.* Onset and disappearance of reflux symptoms in a Chinese population (a 1-year follow-up study) // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 803–812.
50. *Pan G., Xu G., Ke M. et al.* Epidemiological study of symptomatic gastroesophageal reflux disease in China: Beijing and Shanghai Chin // *J. Dig. Dis.* – 2000. – Vol. 1. – P. 2–8.
51. *Wang J.H., Luo J.Y., Dong L. et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease (a general population-based study in Xi'an of Northwest China) // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1647–1651.
52. *Ma X.-Q., Cao Y., Wang R. et al.* Prevalence of, and factors associated with, gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Shanghai, China // *Diseases of the Esophagus.* – 2009. – Vol. 22. – P. 317–322, 904.
53. *Niu C.-Y., Zhou Y.-L., Yan R. et al.* Incidence of gastroesophageal reflux disease in Uygur and Han Chinese adults in Urumqi // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, No. 48. – P. 7333–7340.
54. *Chen T., Lu M., Wang X., Yang Y., Zhang J., Jin L., Ye W.* Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux symptoms in a Chinese retiree cohort // *BMC Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 12. – P. 161.
55. *He J., Ma X., Zhao Y. et al.* A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China // *BMC Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 94.
56. *Watanabe Y., Fujiwara Y., Shiba M. et al.* Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 807–811.
57. *Hirakawa K., Adachi K., Amano K. et al.* Prevalence of non-ulcer dyspepsia in the Japanese population // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1083–1087.
58. *Bhatia S.J., Reddy D.N., Ghoshal U.C. et al.* Epidemiology and symptom profile of gastroesophageal reflux in the Indian population: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 30, No. 3. – P. 118–127.
59. *Sharma P.K. et al.* Prevalence, severity and risk factors of symptomatic gastroesophageal reflux disease among employees of a large hospital in northern India // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 30. – P. 128–134.
60. *Kumar S., Sharma S., Norboo T. et al.* Population based study to assess prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in a high altitude area // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 30, No. 3. – P. 135–143.
61. *Shaha M., Perveen I., Alamgir M.J. et al.* Prevalence and risk factors for gastro-esophageal reflux disease in the North-Eastern part of Bangladesh // *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* – 2012. – Vol. 38, No. 3. – P. 108–113.
62. *Moshkowitz M., Horowitz N., Halpern Z. et al.* Gastroesophageal reflux disease symptoms: Prevalence, sociodemographics and treatment patterns in the adult Israeli population // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, No. 10. – P. 1332–1335.
63. *Sperber A.D., Halpern Z., Shvartzman P. et al.* Prevalence of GERD symptoms in a representative Israeli adult population // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41. – P. 457–461.
64. *Cela L., Kraja B., Hoti K., Toçi E., Muja H., Roshi E., Burazeri G.* Lifestyle characteristics and gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Albania // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2013. – ID: 936792.
65. *Deltenre M.C., van Wilder Ph. et al.* Heartburn in Belgium: A population-based epidemiological study // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 114 (Suppl.). – P. A100–A101.
66. *Mohammed I. et al.* Risk factors for gastro-oesophageal reflux disease symptoms: a community study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 821–827.
67. *Mohammed I., Cherkas L.F., Riley S.A. et al.* Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1058–1089.
68. *Thompson W.G., Heaton K.W.* Heartburn and globus in apparently healthy people // *Can. Med. Assoc. J.* – 1982. – Vol. 126. – P. 46–48.
69. *Hansen J.M., Wildner-Christensen M., Schaffalitzky de Muckadell O.B.* Gastroesophageal Reflux Symptoms in a Danish Population: A Prospective Follow-Up Analysis of Symptoms, Quality of Life, and Health-Care Use // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2394–2403.
70. *Ponce J., Vegazo O., Beltra B. et al.* Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 175–183.
71. *Diaz-Rubio M., Moreno-Elola-Olaso C., Rey E. et al.* Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 19. – P. 95–105.
72. *Valle C., Broglia F., Pistorio A. et al.* Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – Vol. 44. – P. 1848–1852.
73. *Isolauri J., Laippala P.* Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population // *Ann. Med.* – 1995. – Vol. 27. – P. 67–70.
74. *Bretagne J.F., Richard-Molard B., Hommorat C. et al.* Gastroesophageal reflux in the French general population: national survey of 8000 adults // *Presse Med.* – 2006. – Vol. 35, No. 1, Pt. 1. – P. 23–31.
75. *Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al.* High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: A Kalixanda study report // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 275–285.
76. *Nilsson M., Johnsen R., Ye W., Hveem K., Lagergren J.* Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, No. 12. – P. 1730–1735.

77. Terry P., Lagergren J., Wolk A. et al. Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia // *Nutr. Cancer.* – 2000. – Vol. 38. – P. 186–191.
78. Lofdahl H.E., Lane A., Lu Y. et al. Increased population prevalence of reflux and obesity in the United Kingdom compared with Sweden: a potential explanation for the difference in incidence of esophageal adenocarcinoma // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 128–132.
79. Friedenberg F.K., Makipour K., Palit A. et al. A Population-Based Assessment of Heartburn in Urban Black Americans // *Dis. Esophagus.* – 2013. – Vol. 26, No. 6. – P. 561–569.
80. Yuen E., Romney M., Toner R.W., Cobb N.M., Katz P.O., Spodik M., Goldfarb N.I. Prevalence, knowledge and care patterns for gastroesophageal reflux disease in United States minority populations // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32. – P. 645–654.
81. Friedenberg F.K. et al. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux disease in an impoverished minority population // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 4, No. 4. – P. e261–e269.
82. Jacobson B.C. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2340–2348.
83. El-Serag H.B. et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1243–1250.
84. El-Serag H.B. et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 1692–1699.
85. Locke G.R. III et al. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux // *Am. J. Med.* – 1999. – Vol. 106. – P. 642–649.
86. Locke G.R. III et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112. – P. 1448–1456.
87. Talley N.J., Fett S.L., Zinsmeister A.R. et al. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 107. – P. 1040–1049.
88. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D. et al. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102. – P. 1259–1268.
89. Nebel O.T., Fornes M.F., Castell D.O. Symptomatic gastroesophageal reflux: Incidence and precipitating factors // *Am. J. Dig. Dis.* – 1976. – Vol. 21. – P. 953–956.
90. Chiocca J.C., Olmos J.A., Salis G.B. et al. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: A nationwide population-based study // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 331–342.
91. Moraes-Filho J.P., Chinzon D., Eisiq J.N. et al. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population // *Arq. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 122–127.
92. Dacoll C., Umpierre V., Tomasso G. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Uruguay // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 35, No. 7. – P. 460–467.
93. Eslick G.D., Talley N.J. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43, No. 2. – P. 111–117.
94. Talley N.J., Boyce P., Jones M. Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population // *Gut.* – 1998. – Vol. 42. – P. 690–695.
95. El-Serag H.B. Time Trends of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2007. – Vol. 5, No. 1. – P. 17–26.
96. Pohl H., Welch H.G. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 142–146.
97. Comio M., Cameron A.J., Romero Y. et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – P. 304–309.
98. van Soest E.M., Dieleman J.P., Siersema P.D. et al. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1062–1066.
99. Hirschler D., Borovicka J., Neuweiler J. et al. Increased detection rates of Barrett's oesophagus without rise in incidence of oesophageal adenocarcinoma // *Swiss. Med. Wkly.* – 2003. – Vol. 133. – P. 507–514.
100. Caygill C.P., Reed P.I., Johnston B.J. et al. A single centre's 20 years' experience of columnar-lined (Barrett's) oesophagus diagnosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 1355–1358.
101. Морозов С.В., Ставраки Е.С., Исаков В.А. Распространенность изжоги у пожилых пациентов городских амбулаторно-поликлинических учреждений в России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 12. – С. 17–23.
102. Malfertheiner S.F. et al. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy // *BMC Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 12. – P. 131.
103. Moshkowitz M., Horowitz N., Halpern Z. et al. Gastroesophageal reflux disease symptoms: Prevalence, sociodemographics and treatment patterns in the adult Israeli population // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, No. 10. – P. 1332–1335.
104. Sharma P., Wani S., Romero Y., Johnson D., Hamilton F. Racial and geographic issues in gastroesophageal reflux disease // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, No. 11. – P. 2669–2680.
105. Spechler S.J., Jain S.K., Tendler D.A. et al. Racial differences in the frequency of symptoms and complications of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1795–800.
106. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, No. 22. – P. 2340–2348.
107. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 340–347.
108. Corley D.A., Kubo A., Levin T.R. et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133, No. 1. – P. 34–41.
109. Edelstein Z.R., Farrow D.C., Bronner M.P. et al. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 403–411.
110. El-Serag H.B., Ergun G.A., Pandolfino J. et al. Obesity increases oesophageal acid exposure // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 749–755.
111. Derakhshan M.H., Robertson E.V., Fletcher J. et al. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 337–343.
112. Singh S., Sharma A.N., Murad M.H., Buttar N.S., El-Serag H.B., Katzka D.A., Iyer P.G. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11, No. 11. – P. 1399–1412.
113. Singh M. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial // *Obesity (Silver Spring).* – 2013. – Vol. 21, No. 2. – P. 284–290.
114. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135. – P. 1383–1391.
115. Fock K.M., Talley N.J., Fass R. et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23, No. 1. – P. 8–22.
116. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 308–328.
117. El-Serag H.B., Satia J.A., Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, No. 1. – P. 11–17.
118. Bouin M. et al. Does the supplementation of the formula with fibre increase the risk of gastro-oesophageal reflux during enteral nutrition? A human study // *Clinical Nutrition.* – 2001. – Vol. 20, No. 4. – P. 307–312.
119. Terry P., Lagergren J., Wolk A. et al. Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia // *Nutr. Cancer.* – 2000. – Vol. 38. – P. 186–191.
120. Coleman H.G., Murray L.J., Hicks B. et al. Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis // *Nutr. Rev.* – 2013. – Vol. 71, No. 7. – P. 474–482.
121. Murao T., Sakurai K., Mihara S., Marubayashi T., Murakami Y., Sasaki Y. Lifestyle change influences on GERD in Japan: a study of participants in a health examination program // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56, No. 10. – P. 2857–2864.

122. *Ruigomez A., Wallander M.A., Johansson S. et al.* Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 751–760.
123. *Nocon M., Keil T., Willich S.N.* Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany—results from a national survey // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1601–1605.
124. *Dore M.P., Maragkoudakis E., Fraley K. et al.* Diet, lifestyle and gender in gastro-esophageal reflux disease // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53, No. 8. – P. 2027–2032.
125. *Ford A.C. et al.* Ethnicity, Gender, and Socioeconomic Status as Risk Factors for Esophagitis and Barrett's Esophagus // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162. – P. 454–460.
126. *Bajaj J.S., Bajaj S., Dua K.S. et al.* Influence of sleep stages on esophago-upper esophageal sphincter contractile reflex and secondary esophageal peristalsis // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 17–25.
127. *Schey R., Dickman R., Parthasarathy S. et al.* Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 1787–1795.
128. *Yamamichi N., Mochizuki S., Asada-Hirayama I. et al.* Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores // *BMC Medicine.* – 2012. – Vol. 10. – 45.
129. *Ando T., El-Omar E.M., Goto Y et al.* Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 158–164.
130. *Chourasia D., Achyut B.R., Tripathi S. et al.* Genotypic and functional roles of IL-1B and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: the presence of IL-1B-511\*T/IL-1RN\*1 (T1) haplotype may protect against the disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2704–2713.
131. *Ghoshal U.C., Chourasia D.* Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 30, No. 2. – P. 55–62.
132. *Moons L.M., Kusters J.G., van Delft J.H. et al.* A pro-inflammatory genotype predisposes to Barrett's esophagus // *Carcinogenesis.* – 2008. – Vol. 29. – P. 926–931.
133. *Casson A.G., Zheng Z., Evans S.C. et al.* Cyclin D1 polymorphism (G870A) and risk for esophageal adenocarcinoma // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. – P. 730–739.
134. *Lanuti M., Liu G., Goodwin J.M. et al.* A functional epidermal growth factor (EGF) polymorphism, EGF serum levels, and esophageal adenocarcinoma risk and outcome // *Clin Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 3216–3222.
135. *Cheung W.Y., Zhai R., Kulke M.H. et al.* Epidermal growth factor A61G gene polymorphism, gastroesophageal reflux disease and esophageal adenocarcinoma risk // *Carcinogenesis.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1363–1367.
136. *de Vries D.R., ter Linde J.J., van Herwaarden M.A. et al.* Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 281–285.
137. *Vasavi M., Ponnala S., Gujjari K. et al.* DNA methylation in esophageal diseases including cancer: special reference to hMLH1 gene promoter status // *Tumori.* – 2006. – Vol. 92. – P. 155–162.
138. *Ek W.E., Levine D.M., D'Amato M. et al.* Germline Genetic Contributions to Risk for Esophageal Adenocarcinoma, Barrett's Esophagus, and Gastroesophageal Reflux // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* – 2013. – Vol. 105, No. 22. – P. 1711–1718.
139. *Raghunath A., Hungin A.P.S., Wooff D. et al.* Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review // *BMJ.* – 2003. – Vol. 326. – P. 737.
140. *Cullen D., Hawkey G., Greenwood D. et al.* H. pylori and gastroesophageal reflux disease: a community-based study // *Helicobacter.* – 2008. – Vol. 13. – P. 352–360.
141. *Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y. et al.* Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1007–1013.
142. *Moayyedi P., Bardhan C., Young L. et al.* Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 121. – P. 1120–1126.
143. *Qian B., Shijie M., Shang L. et al.* Effect of H. pylori eradication on gastroesophageal reflux disease // *Helicobacter.* – 2011. – Vol. 16. – P. 255–265.
144. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.* The European Helicobacter Study Group (EHSg). Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 646–664.
145. *Nwokodiuko S.C.* Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review // *ISRN Gastroenterol.* – 2012. – ID: 391631.
146. *Patti M.G., Gasper W.J., Fisichella P.M. et al.* Gastroesophageal reflux disease and connective tissue disorders: pathophysiology and implications for treatment // *Journ. of Gastrointestinal Surgery.* – 2008. – Vol. 12, No. 11. – P. 1900–1906.
147. *Bonatti H., Achem S.R., Hinder R.A.* Impact of changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease on its diagnosis and treatment // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12. – P. 373–381.
148. *Eslick G.D., Talley N.J.* Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43. – P. 111–117.
149. *Roman S., Pandolfino J.E.* Environmental-life style related factors // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24, No. 6. – P. 846–859.
150. *Janssen C., Nordenstedt H., Wallander M.A. et al.* Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 27. – P. 58 – 65.
151. *Nomura M., Tashiro N., Watanabe T., Hirata A., Abe I., Okabe T., Takayanagi R.* Association of symptoms of gastroesophageal reflux with metabolic syndrome parameters in patients with endocrine disease // *ISRN Gastroenterol.* – 2014. – ID: 863206.
152. *Fujikawa Y., Tominaga K., Fujii H. et al.* High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with serum levels of triglyceride and cholesterol but not simple visceral obesity // *Digestion.* – 2012. – Vol. 86, No. 3. – P. 228–237.
153. *Miele L., Cammarota G., Vero V. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with high prevalence of gastro-oesophageal reflux symptom // *Dig. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 44, No. 12. – P. 1032–1036.
154. *Porter C.K., Choi D., Cash B. et al.* Pathogen-specific risk of chronic gastrointestinal disorders following bacterial causes of foodborne illness // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 46.
155. *Porter C.K., Faix D.J., Shiao D. et al.* Postinfectious Gastrointestinal Disorders Following Norovirus Outbreaks // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, No. 7. – P. 915–922.
156. *Yang L., Lu Z., Nossa C.W. et al.* Inflammation and Intestinal Metaplasia of the Distal Esophagus Are Associated With Alterations in the Microbiome // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137, No. 2. – P. 588–597.

# Хронический гастрит: новые возможности терапии

О.Н. Минушкин, Т.Б. Топчий

«УНМЦ» УД Президента РФ (кафедра терапии и гастроэнтерологии), Москва

*В статье рассматриваются современные представления о хроническом гастрите. В сравнительном аспекте представлены актуальные классификации, даны принципы лечения и оценки клинической эффективности. Рассмотрены вопросы эффективности и безопасности моно-терапии отечественным препаратом висмута трикалия дицитрата «Новобисмол» (ЗАО «Фармпроект», Россия). Представлены данные по лечению 30 больных обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, страдающих основными формами хронического гастрита в фазе обострения (аутоиммунным, Нр-ассоциированным и неассоциированным). Показана высокая клиническая, эндоскопическая и морфологическая эффективность новобисмола. Препарат хорошо переносился, был безопасен и рекомендован для клинического применения.*

**Ключевые слова:** висмута трикалия дицитрат, диагностика, лечение, новобисмол, хронический гастрит.

Хронический гастрит – группа хронических заболеваний желудка, которые морфологически характеризуются воспалительными, дистрофическими и дисрегенераторными процессами в слизистой оболочке желудка, а клинические проявления и их выраженность зависят от зоны поражения (тело желудка или антральный отдел), глубины поражения и формы воспаления (бактериальное, аутоиммунное, вирусное, химикотоксикоиндуцированное) (Минушкин О.Н., 2008).

За последнее десятилетие отмечено увеличение заболеваемости хроническим гастритом, которая составляет в популяции 22,4% (Лазебник Л.Б., 2010) [5]. Актуальность изучения проблемы заключается в том, что ХГ в большинстве случаев предшествует и сопутствует таким клинически и прогностически серьезным болезням, как язва и рак желудка [9].

Под морфологической сущностью ХГ следует понимать нарушение процессов регенерации клеток эпителия и воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ). Различают два вида воспаления СОЖ: собственное воспаление – лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки СОЖ и эпителия нейтрофилами (основной показатель активности) – и иммунное в виде лимфоплазмочитарной инфильтрации. Иммунное воспаление является постоянным признаком любого ХГ. Наличие собственно воспаления свидетельствует об активном ХГ, его отсутствие – о неактивном ХГ [1, 4].

В 1990 году на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов была представлена классификация гастрита, получившая название Сиднейской, морфологическая часть которой состояла из трех разделов (этиологический, топографический, гистологический). В морфологическое определение включены: воспаление и его активность, атрофия, кишечная метаплазия, наличие ассоциации с НР, с оценкой степени их тяжести (слабая, умеренная и выраженная), а также морфологические признаки, как неспецифические (отек, геморрагии, эрозии, фиброз, уплощение клеток эпителия), так и специфические (гранулемы, радиационное поражение без оценки степени тяжести) [12].

В соответствии с этиологией выделен ХГ:

- *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит антрально-го отдела желудка,
- аутоиммунный гастрит фундального отдела (тела) желудка,
  - смешанный (мультифокальный) пангастрит,
  - химикотоксикоиндуцированный хронический рефлюкс-гастрит,
  - особые формы (лимфоцитарный, гранулематозный, коллагеновый, эозинофильный, радиационный, инфекционный – помимо НР-ассоциированного) [9].

В 1994 году в Хьюстоне (США) классификация была утверждена в качестве основной и введены дополнения, которые сводились к унификации количественной оценки в виде визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), восстановлены термины «неатрофический» (или бывший поверхностный) и «атрофический» гастрит, уточнены определения для характеристики основных изменений слизистой оболочки желудка [9, 12].

В 2002 г. Международная группа по изучению атрофии предложила выделять два основных типа атрофии: неметапластический и метапластический [13, 14].

Морфологическая классификация атрофического гастрита (Международная группа по изучению атрофии, 2002):

1. Атрофии нет.
2. Неопределенная атрофия.
3. Атрофия.
  - 3.1. Метапластическая.
    - 3.1.1. Незначительная.
    - 3.1.2. Умеренная.
    - 3.1.3. Тяжелая.
  - 3.2. Неметапластическая.
    - 3.2.1. Незначительная.
    - 3.2.2. Умеренная.
    - 3.2.3. Тяжелая.

Было уточнено определение атрофии – которая характеризуется не только уменьшением количества желез, но и уменьшением числа желез, присущих данной зоне СОЖ. Из этого следует, что при наличии в биоптате кишечной или пилорической метаплазии патологоанатом должен диагностировать атрофию; введено понятие «неопределенной атрофии», которая названа временной категорией. Сущность «неопределенной атрофии» заключается в том, что воспалительный инфильтрат раздвигает желудочные железы, создавая впечатление уменьшения их числа. Если после лечения и разрешения воспаления исчезают морфологические признаки атрофии, то последняя расценивается как «ложная», если их по-прежнему мало, то можно диагностировать атрофию. Однако если имеется метаплазия (кишечная и/или пилорическая) эпителия желез, то атрофия всегда «определенная», несмотря на воспалительную инфильтрацию, раздвигающую железы. Данная классификация позволяет более эффективно стратифицировать пациентов с риском развития РЖ. Как метапластическая, так и неметапластическая атрофия имеют три степени тяжести. Морфологическими критериями тяжелой атрофии считают потерю более 60% желез, умеренной – 30–60% желез, легкой – менее 30% желез [13, 14].

В 2008 г. группа экспертов предложила новую систему оценки гастрита – систему OLGA (Operative Link for Gastritis As-

Таблица 1. Интегральные показатели степени гастрита в системе OLGA

Антрум	Тело желудка			
	0	I	II	III
0	Степень 0	Степень I	Степень II	Степень II
I	Степень I	Степень II	Степень II	Степень III
II	Степень II	Степень II	Степень III	Степень IV
III	Степень II	Степень III	Степень IV	Степень IV

essment) [15, 16, 17, 18, 19] – по гистологическим признакам выраженности воспаления и атрофии в антральном отделе (3 биоптата) и теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей – степени и стадии хронического гастрита (табл. 1, 2). Под степенью гастрита подразумевается выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией – выраженность атрофии. Такая система призвана дать достаточно полную характеристику гастрита и отразить его динамику. Предполагая, что риск рака тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объем поражения, пациентов с III и IV стадиями атрофии относят к группе высокого риска развития некардиального рака желудка.

Предложена новая визуально-аналоговая шкала определения стадии гастрита. В каждом из 5 биоптатов (3 – из антрального отдела, 2 – из тела желудка) оценивают по 10 правильно ориентированных желез. Отмечают, сколько из них атрофировано, и определяют процент атрофии. Проценты, полученные для каждого биоптата, складывают, а потом делят на два для тела и на три – для антрального отдела. Получают средний процент атрофии. Переводят проценты в баллы: нет атрофии (0%) – 0 баллов, слабая атрофия (1%–30%) – 1 балл, умеренная атрофия (31%–60%) – 2 балла, тяжелая атрофия (больше 60%) – 3 балла [18].

Установлена пригодность предложенной системы для оценки степени риска развития рака желудка в зависимости от выраженности атрофических изменений желудочного эпителия [11].

На протяжении многих лет в научной литературе обсуждается постэрадикационный гастрит и идет дискуссия, что обуславливает персистенцию воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка после устранения НР [6, 10]. Вопрос до сих пор остается открытым, установлено, что истинная атрофия подвергается обратному развитию в течение 7–10 лет [11].

Таким образом, представленные классификации ХГ не содержат раздела, касающегося оценки клинических проявлений, а основаны на заключении патоморфолога. В значительной мере это связано с тем, что морфологическая динамика определяет, будет рак или нет, и как скоро он разовьется. Клинические аспекты определяют непосредственную тактику ведения больных, а их представленные классификации не рассматривают.

### Принципы лечения ХГ

1. Диетические мероприятия.
2. Фармакотерапия, ее выбор и интенсивность зависят от стадии болезни:
  - начальная;
  - развернутая (активная, прогрессирующего течения);
  - стадия стабилизации процесса;
  - стадия осложнений (значительное снижение желудочной секреции или ахилия с нарушением желудочного пищеварения;

Таблица 2. Интегральные показатели стадии гастрита в системе OLGA

Антрум	Тело желудка			
	0	I	II	III
0	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия II
I	Стадия I	Стадия II	Стадия II	Стадия III
II	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
III	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV

ния; нарушение моторики выходного отдела желудка с развитием гастростаза; высокий титр (наличие вообще) АТ к внутреннему фактору Кастла, к протонной помпе, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия [7, 8].

### Цели и задачи исследования

Цель настоящей работы: оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости монотерапии препаратом висмута трикалия дицитрата «Новобисмол» (Россия, ЗАО «Фармпроект») у больных хроническим гастритом в фазе обострения.

Задачи исследования:

- 1) оценка динамики клинических симптомов заболевания, эндоскопической картины, данных рН-метрии, морфологических данных на фоне терапии препаратом «Новобисмол»;
- 2) оценка переносимости и безопасности препарата «Новобисмол» при его постоянном приеме в течение одного месяца.

### Материалы и методы

На кафедре терапии и гастроэнтерологии УНМЦ УДП РФ на базе ГКБ № 51 Москвы нами были обследованы 30 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, страдающих основными формами хронического гастрита в фазе обострения. Из них:

- 5 больных аутоиммунным ХГ;
- 17 больных ХГ, ассоциированным с НР;
- 8 больных ХГ, неассоциированным с НР.

Диагноз хронического гастрита ставился на основании эндоскопических и морфологических (брали по два биоптата из ТЖ и ПОЖ с целью окраски по Гимзе без дифференцировки и выявления НР), серологических (определяли титр антител к париетальным клеткам и IgG к *Helicobacter pylori*) данных. Больным проводилась также эндоскопическая рН-метрия.

Лечение осуществлялось препаратом «Новобисмол» 240 мг 2 раза в сутки через 40 мин после еды, продолжительность курса 1 месяц.

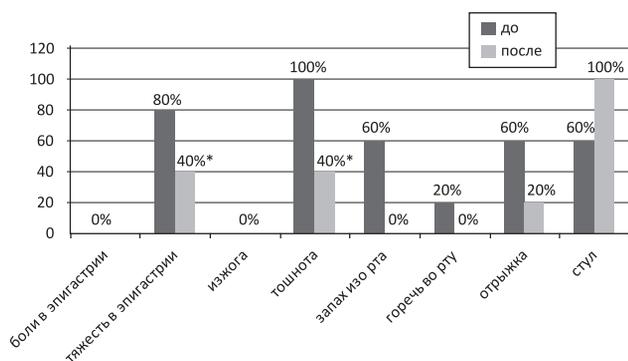
Всем больным (исходно и по окончании лечения) проводились исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи (для оценки переносимости лечения).

Изучалась также сопутствующая патология у больных, при этом установлено, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии стойкой ремиссии была у 5 (16,6%) больных, СРК с преобладанием диареи – у 3 (10%); гипертоническая болезнь – у 8 (26,6%), сахарный диабет 2 типа – у 6 (20%); В<sub>12</sub>-дефицитная анемия – у 2 (6,6%). Терапия их не влияла на проводимое лечение.

### Результаты исследования и их обсуждение

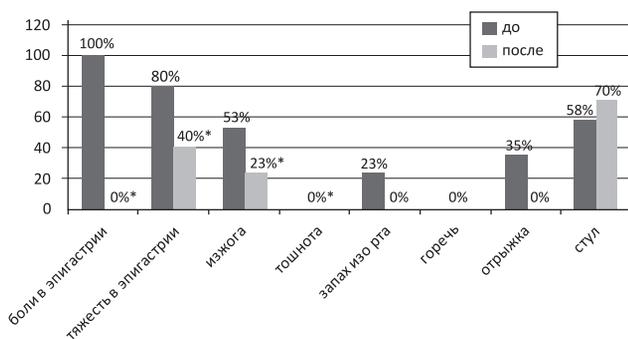
Динамика клинических проявлений основных типов хронического гастрита.

Наиболее частыми жалобами были: боли в эпигастрии ноющего, сосущего характера после приема пищи и в меньшей степени натощак, чувство тяжести в эпигастрии после приема



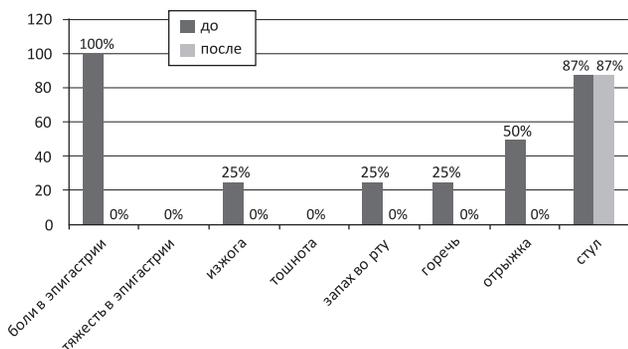
Примечание: \* – достоверные различия,  $p \leq 0,05$ .

**Рис. 1.** Изучение клинических проявлений у больных хроническим аутоиммунным гастритом до и после приема препарата «Новобисмол».

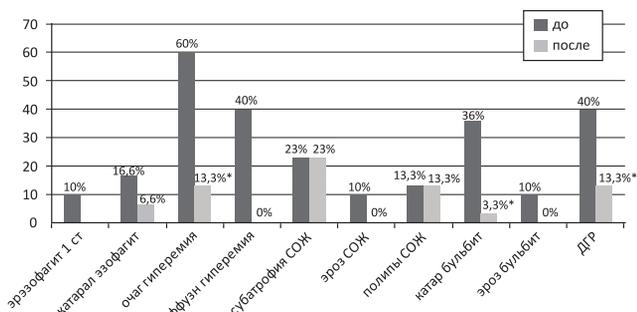


Примечание: \* – достоверные различия,  $p \leq 0,05$ .

**Рис. 2.** Изучение клинической картины у больных хроническим гастритом, НР-ассоциированным, на фоне лечения препаратом «Новобисмол».



**Рис. 3.** Изучение клинических проявлений у больных хроническим гастритом, НР-неассоциированным, до и после приема препарата «Новобисмол».



Примечание: \* – достоверные различия,  $p \leq 0,05$ .

**Рис. 4.** Результаты эндоскопической оценки слизистой оболочки желудка до и после лечения препаратом «Новобисмол».

пищи, отрыжка, тошнота, изжога. Некоторых больных беспокоил только неприятный запах изо рта. Частота встречаемости клинических проявлений основных типов хронического гастрита до и после приема курса препарата «Новобисмол» представлена на рис. 1, 2, 3.

Как видно из представленных данных, у 40% больных аутоиммунным хроническим гастритом после курса терапии препаратом «Новобисмол» были купированы проявления желудочной диспепсии (тяжесть в эпигастрии, тошнота, отрыжка). Полностью исчез неприятный запах изо рта и привкус горечи во рту. В начале исследования 40% больных из этой группы имели неустойчивый, кашицеобразный стул, который на фоне монотерапии стал оформленным и регулярным.

У всех больных хроническим антральным НР-ассоциированным гастритом на фоне монотерапии «Новобисмол» полностью купированы боли в эпигастрии, отрыжка воздухом и неприятный запах изо рта. Боли исчезли на 5–6-е сутки приема препарата. Симптомы желудочной диспепсии купированы у 64,7% больных. Чувство тяжести в эпигастрии сохранилось у 11,7% больных, жалобы на изжогу предъявляли 23,5% больных после курса терапии. У 2 больных (12%) с начала курса терапии появились запоры. Отмечено уменьшение метеоризма.

В группе больных антральным не ассоциированным с НР хроническим гастритом все клинические проявления прошли у 100% больных. У 1 (12%) больного данной группы появились запоры.

Таким образом, после курса лечения препаратом «Новобисмол» наблюдалось значительное уменьшение клинических проявлений хронического гастрита: полностью купирован болевой синдром, снизилась частота и интенсивность желудочной диспепсии. Однако у 4 (13,3%) больных сохранилась изжога, у 2 (6,6%) больных чувство тяжести в эпигастрии после еды. У 3 (10%) появились запоры.

Результаты эндоскопической оценки слизистой оболочки желудка до и после лечения препаратом «Новобисмол».

По данным ЭГДС (рис. 4) отмечается существенная положительная динамика: достоверно уменьшаются признаки очаговой и диффузной гиперемии слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки; фиксируется уменьшение интенсивности дуоденогастрального рефлюкса (по количеству желчи в желудке); эпителизовались эрозии.

Таким образом, после курса лечения препаратом «Новобисмол» отмечается отчетливая положительная динамика состояния слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Изучение кислотной продукции

Данные представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, прием препарата «Новобисмол» существенно не повлиял на кислотную продукцию СОЖ. Отмечена незначительная тенденция (около 20%) к нормализации продукции соляной кислоты (из гиперацидности в нормацидность) в группе больных НР-ассоциированным гастритом.

Изучение морфологических данных и обсемененности НР СОЖ больных ХГ до и после лечения препаратом «Новобисмол».

Результаты изучения представлены в табл. 4 и 5, из которых видно, что степень обсемененности НР СОЖ больных ХГ значительно не изменялась. Была отмечена тенденция снижения обсеменения НР от умеренной до низкой в ТЖ и ПОЖ у 3 (10%) больных. У остальных 15 (50%) больных степень обсемененности НР не изменялась.

Изучение морфологических данных показало существенную разницу в состоянии слизистой после лечения препаратом «Новобисмол». Так, степень воспалительной активности

Таблица 3. Данные изучения кислотной продукции СОЖ у больных основными типами ХГ до и после лечения препаратом «Новобисмол»

Показатели	Аутоиммунный ХГ				ХГ, ассоциированный с Нр				ХГ, не ассоциированный с Нр			
	до		после		до		после		до		после	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Гиперацидность	0	0	0	0	12	70,5	10	58,8	2	25	1	12,5
Нормацидность	0	0	0	0	5	29,4	7	41,2	6	75	7	87,5
Гипоацидность	4	80	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0
Анацидность	1	20	1	20	0	0	0	0	0	0	0	0

(СВА) СО как в ТЖ, так и ПОЖ у больных ХГ, ассоциированным и неассоциированным с НР, до лечения СВА была 3 и 2 ст., после лечения изменилась до 1–2 ст. Однако в группе больных аутоиммунным ХГ воспалительная активность существенно не изменялась.

Таким образом, на фоне терапии препаратом «Новобисмол» отмечена положительная динамика в группе больных ХГ, ассоциированным и неассоциированным с НР-инфекцией, при отсутствии подобной динамики у больных аутоиммунным ХГ.

Все пациенты по окончании лечения отметили хорошую переносимость и значительное положительное влияние препарата на клинические проявления ХГ. Трое больных отметили за время приема препарата металлический привкус во рту, один пациент – сладкий привкус. Данные проявления не мешали приему препарата и не повлияли на лечение. У троих больных отмечена тенденция к задержке стула, что, однако, не потребовало введения слабительных.

#### Заключение

Проведенное исследование препарата «Новобисмол» у больных ХГ показало положительную клиническую, эндоскопическую и морфологическую эффективность препарата. Так, купирование болевого синдрома отмечено в 100% случаев, снижение частоты и интенсивности симптомов желудочной диспепсии имело место у абсолютного большинства больных (80%). У 4 (13,3%) больных сохранилась изжога, у 2 (6,6%) – чувство тяжести в эпигастрии. Мы связывали эти проявления с нарушенной моторикой по типу функциональной диспепсии, на которую «Новобисмол» существенного влияния не оказы-

вает. Отмечена отчетливая положительная динамика морфоэндоскопического состояния слизистой желудка: эпителизация эрозий, уменьшение степени воспаления и степени обсемененности слизистой НР.

Прием препарата «Новобисмол» в течение 4 недель оказался безопасным для пациентов, что подтверждается данными субъективных, физикальных и лабораторных исследований. Препарат не вызывает нежелательных явлений.

#### Выводы

1. Препарат «Новобисмол» оказывает выраженное положительное влияние на клинические и эндоскопические проявления хронического гастрита при всех основных его типах. Эти эффекты в значительной степени связаны с уменьшением степени воспалительной активности и степени обсемененности слизистой НР.

2. Препарат «Новобисмол» хорошо переносится, безопасен и может быть рекомендован для лечения больных основными типами ХГ.

#### Сокращения, использованные в статье

Нр – *Helicobacter pylori*;  
 ПОЖ – пилорический отдел желудка;  
 ТЖ – тело желудка;  
 ХГ – хронический гастрит;  
 АХГ – аутоиммунный хронический гастрит;  
 ХАГ – хронический атрофический гастрит;  
 ХНГ – хронический неатрофический гастрит;  
 СВА – степень воспалительной активности.

Таблица 4. Морфологические изменения слизистой оболочки тела желудка больных ХГ до и после лечения препаратом «Новобисмол»

	АХГ (n=5)		ХГ, НР+ (n=17)		ХГ, НР- (n=8)	
	До	После	До	После	До	После
Норма	0	0	5,8%	5,8%	37,5%	37,5%
ХНГ	0	0	82,3%	82,3%	62,5%	62,5%
ХАГ	100%	100%	17,6%	17,6%	0	0
СВА 1	0	0	35,3%	82,3%*	37,5%	62,5%*
СВА 2	40%	60%	41%	0	25%	0
СВА 3	60%	40%	0	0	0	0

Примечание: \* – достоверные различия,  $p \leq 0,05$ .

Таблица 5. Изучение морфологических изменений слизистой оболочки пилорического отдела желудка больных ХГ до и после лечения препаратом «Новобисмол»

	АХГ (n=5)		ХГ, НР+ (n=17)		ХГ, НР- (n=8)	
	До	После	До	После	До	После
Норма	0	0	0	0	0	0
ХНГ	0	0	29,5%	29,5%	75%	75%
ХАГ	100%	100%	70,5%	70,5%	25%	25%
СВА 1	20%	40%	0	82,3%*	0	100%
СВА 2	80%	60%	35,3%	17,6%*	37,5%	0
СВА 3	0	0	64,7%	0*	62,5%	0

Примечание: \* – достоверные различия,  $p \leq 0,05$ .

**Хронический гастрит: новые возможности терапии****О.Н. Минушкин, Т.Б. Топчий**

«УНМЦ» УД Президента РФ (кафедра терапии и гастроэнтерологии), Москва

В статье рассматриваются современные представления о хроническом гастрите. В сравнительном аспекте представлены актуальные классификации, даны принципы лечения и оценки клинической эффективности. Рассмотрены вопросы эффективности и безопасности монотерапии отечественным препаратом висмута трикалия дicitрата «Новобисмол» (ЗАО «Фармпроект», Россия). Представлены данные по лечению 30 больных обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, страдающих основными формами хронического гастрита в фазе обострения (аутоиммунным, Нр-ассоциированным и неассоциированным). Показана высокая клиническая, эндоскопическая и морфологическая эффективность препарата. Препарат хорошо переносился, был безопасен и рекомендован для клинического применения.

**Ключевые слова:** висмута трикалия дicitрат, диагностика, лечение, новобисмол, хронический гастрит.

**Chronic gastritis: Novel treatment options****Minushkin O., Topchiy T.**

Educational and Research Medical Centre of Russian Presidential Property Management Directorate, Moscow, Russia

**Abstract**

The paper discusses the current understanding of chronic gastritis. The comparative aspects of its classification are given. Current principles of treatment and evaluation of clinical effectiveness are discussed. The data of efficiency and safety of bismuth tripotassium dicitrate (Novobismol, CJSC "Pharmproject", Russia) are presented. We discuss the results of treatment of 30 patients (18 to 80 years) with active chronic gastritis (autoimmune, Hp-associated and non-associated). Novobismol is clinically, endoscopically and morphologically effective, well tolerated and safe. Authors recommend the preparation for clinical use.

**Key words:** bismuth tripotassium dicitrate, chronic gastritis, diagnosis, novobismol, treatment.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 483 с.
2. Аруин Л.И. Новая международная классификация дисплазий слизистой оболочки желудка // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 15–17.
3. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 5. – С. 99–106.
4. Голофеевский В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки. – СПб.: Фолиант, 2005.
5. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 3–7.
6. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* // Консилиум медикум. – 2010. – № 3. – С. 23–27.
7. Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита // РМЖ (Болезни органов пищеварения). – 2010. – Т. 8, № 28. – С. 1702–1706.
8. Минушкин О.Н. Хронический гастрит: представления, диагностика, лечебные подходы // Медицинский совет. – 2007. – № 3. – С. 71–76.
9. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Топчий Т.Б. и др. Хронический гастрит: понятие, типирование, особенности течения и исхода // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2007. – № 2. – С. 19–22.
10. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Крылов Ю.В. и др. Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на морфологические изменения слизистой оболочки желудка // Архив патологии. – 2006. – № 5. – С. 22–28.
11. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: как преодолеть комплекс неопределенности? // Фарматека. – 2012. – № 17. – С. 1–7.
12. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 // Am. J. Surg. Pathol. – 1996. – Vol. 20. – P. 1161–1181.
13. Rugge M., Cassaro M., Pennelli G. et al. Atrophic gastritis: pathology and endoscopy in the reversibility assessment // Gut. – 2003. – Vol. 52, No. 9. – P. 1387–1388.
14. Rugge M., Genta R.M. Staging and grading of chronic gastritis // Hum. Pathol. – 2005. – Vol. 36. – P. 228–233.
15. Rugge M., Meggio A., Pennelli G. et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 631–636.
16. Rugge M. Secondary prevention of gastric cancer // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 1646–1647.
17. Rugge M. Staging gastritis: an international proposal // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 12. – P. 1807–1808.
18. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // Dig. Liver Dis. – 2008. – Vol. 40. – P. 650–658.
19. Rugge M., de Boni M., Pennelli G. et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinic-pathological follow-up study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 31. – P. 1104–1111.

## Топическому стероиду подвластно многое

В.А. Бурковская

СибГМУ (кафедра терапии ФПК и ППС), Томск

В России на рынке фармацевтических препаратов уже несколько лет присутствует топически активный глюкокортикоид (ГКС) «Будесонид» в виде препарата «Буденофальк» (капсулы по 3 мг). Однако даже у врачей прослеживается недостаток информации по показаниям к нему и особенностям его применения.

Остановимся на его механизме действия [1, 2]. Специально разработанная галеновая лекарственная форма буденофалька оптимально учитывает физиологические условия пассажа по желудочно-кишечному тракту: желатиновая капсула растворяется в желудке, освобождая около 350 микросферических частиц в специальной кислоторезистентной, но кишечнорастворимой оболочке из эудрагита. Благодаря рН-модифицированному контролю высвобождение активной субстанции происходит в терминальном отделе подвздошной кишки (при рН > 6,4). Большое количество высвобождающихся частиц обеспечивает распределение активной субстанции на большой площади и ее хорошую дисперсию. Наиболее высокая внутрипросветная концентрация действующего вещества и, соответственно, наибольшая эффективность буденофалька достигаются, начиная с терминального отдела подвздошной кишки, и далее – вплоть до поперечной ободочной кишки.

Действующее вещество обладает выраженной липофильностью и быстро абсорбируется, благодаря чему хорошо проникает в ткани. Всасываясь, будесонид подвергается очень высокому метаболизму (90%) уже при «первом прохождении» через печень, обеспечивая уровень системной биодоступности всего лишь в 10%. Из этих 10% почти 90% связывается с альбумином и биологически инактивируется. Пресистемная элиминация будесонида обуславливает низкую вероятность развития побочных эффектов.

По сравнению с классическими ГКС аффинность (средство) будесонида к рецепторам в 60 раз выше, чем у преднизолона [3], благодаря чему активность будесонида во много раз выше, чем у классических ГКС.

Таким образом, напрашиваются 3 вывода:

1. Будесонид (буденофальк) обладает мощным топическим действием, специфически нацеленным на зону воспаления. Этими зонами служат: а) кишечник, начиная с терминального отдела подвздошной кишки, и толстая кишка с сохранением максимальной концентрации вплоть до поперечной ободочной кишки; б) печень – последний орган на пути трансформации будесонида.

2. Высокое средство к рецепторам обуславливает сильную противовоспалительную активность.

3. Будесонид (буденофальк) практически не попадает в системный кровоток и имеет значительно меньший риск развития системных побочных эффектов. При применении будесонида побочные эффекты наблюдаются в 2,4 раза реже, чем при приеме эквивалентных доз преднизолона [2].

Учитывая то, что болезнь Крона имеет частую локализацию воспалительного процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и правых отделах ободочной кишки (терминальный илеит – 30–35%, илеоколит – около 40%, колит (поражение толстой кишки без аноректальной области) – 20–30%, поражение прямой кишки – 11–26%, аноректальная область –

30–40%, поражение тонкой кишки (кроме терминального илеита) – 25–30%, поражение верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка, ротовой полости, губ, языка) – 3–5%) [4, 5, 6], то, согласно фармакокинетике и рекомендациям ЕССО [7], будесонид (буденофальк) является препаратом выбора при болезни Крона в следующих условиях:

- обострение легкой или средней степени тяжести;
- локализация с поражением терминального отдела тонкой кишки и/или восходящей ободочной кишки;
- отсутствие внекишечных проявлений.

Буденофальк при болезни Крона имеет следующие доказанные характеристики [7, 8, 9]:

- эффективность препарата равна эффективности системных кортикостероидов;
- риск развития системных побочных эффектов на 62% ниже;
- у 51–60% больных достижение ремиссии происходит в течение 8–10 недель.

При болезни Крона илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит) *при легкой атаке в качестве терапии первой линии* назначается будесонид (9 мг/сут в течение 8 нед, затем доза снижается по 3 мг в неделю до полной отмены) (УД 2а, СР В) [9, 10, 11]. Возможно назначение месалазина (4 г/сут), однако, убедительных доказательств применения препаратов 5-АСК в качестве терапии первой линии не получено. Терапевтический эффект (наличие клинической ремиссии, ИАБК ≤ 150) следует оценить через 2–4 недели. Поддерживающая терапия проводится месалазином 4 г/сут (УД 5, СР D) [12].

При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как *при среднетяжелой атаке БК*, при которой показана терапия ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются будесонид (буденофальк) (9 мг/сут) (УД 1а, СР А) или пероральные ГКС (преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг) (УД 1а, СР А) [13]. Решение о применении системных ГКС (а не топического ГКС будесонида) принимается с учетом выраженности системных проявлений БК. Одновременно назначаются иммуносупрессоры: азатиоприн (АЗА) (2 мг/кг), 6-меркаптопурин (6-МП) (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед подкожно или внутримышечно). Терапию полной дозой ГКС не следует проводить более 1–3 недель. При достижении клинической ремиссии (ИАБК < 150) на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены: преднизолон – снижение по 5–10 мг в неделю, метилпреднизолон – по 4–8 мг в неделю. Будесонид (буденофальк) – прием 9 мг/сут в течение 8 нед, затем снижение по 3 мг в неделю. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. Поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами не менее 4 лет (УД 1а, СР А) [9].

Согласно последним исследованиям по лечению БК у детей, проведенным в Европе, доза буденофалька для детей не отличается от таковой для взрослых и составляет 9 мг в сутки, причем целесообразно назначать полную дозу в течение 6 мес (до наступления полной ремиссии) и только после этого постепенно снижать ее [14, 15, 16].

Клинические исследования также наглядно продемонстрировали эффективность перорального приема будесонида и при ЯК: при тяжелом обострении стероид-зависимого ЯК прием буденофалька в капсулах в дозе 3 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев привел к достоверному снижению индекса клинической активности и позволил отказаться от применения системных кортикостероидов у абсолютного большинства пациентов (79%) [17]. В рандомизированном многоцентровом исследовании была показана эффективность буденофалька в капсулах даже при дистальных формах ЯК через 8 недель лечения у 71% пациентов, причем доказана большая эффективность при однократном приеме суточной дозы буденофалька (9 мг) [18].

При поражении поперечной и/или нисходящей ободочной кишки, а также при тяжелых формах БК и ЯК дозировки могут быть увеличены (до 18 мг в день) (1–8-я неделя – 18 мг в сутки – по 2 капсулы 3 мг 3 раза в день, затем 9-я неделя – 9 мг в сутки – по 1 капсуле 3 мг 3 раза в день, затем 10-я неделя – 3 мг в сутки по 1 капсуле 3 мг утром [14, 19].

Большая доказательная база накопилась по лечению микроскопического колита (МК). МК – воспалительное заболевание толстой кишки с лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки, характеризующееся длительным течением с рецидивирующей диареей, которая обусловлена нарушением всасывания воды и хлорида натрия в кишечнике. У больных с хронической диареей, при отсутствии видимых изменений, МК при гистологическом исследовании выявляется в 11,7% случаев. Выделяют две формы микроскопического колита: лимфоцитарный и коллагеновый [20, 21, 22, 23]. Диагноз ставится только на основании гистологических данных: при коллагеновом колите – атрофия поверхностного эпителия и наличие субэпителиально расположенного слоя коллагеновых волокон III типа и фибронектина толщиной 10–100 мкм (в норме – 2–7 мкм); при лимфоцитарном колите – диффузное увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов, число лимфоцитов в слизистой оболочке составляет не менее 24 на 100 эпителиальных клеток, распределяются неравномерно, отдельными группами, скапливаясь преимущественно в правых отделах толстой кишки [20, 24]. Заподозрить микроскопический колит нужно при интермиттирующей или постоянной, часто ночной, диарее в течение нескольких недель (стул чаще 3 раз в сутки, до 20 раз в день), чаще у женщин старше 50 лет, сопровождаемой болями в животе, потерей веса, сопутствующими аутоиммунными заболеваниями (ревматизм, тиреоидит, диабет, целиакия).

Кроме симптоматической терапии (лоперамид, холестирамин, октреотид, препараты висмута) обязательным является назначения противовоспалительной терапии (препараты месалазина, ГКС, иммуносупрессанты, антибиотики) [1]. Препаратом выбора в настоящее время является будесонид. Будесонид (буденофальк) является единственным препаратом, имеющим уровень доказательной базы IA для лечения коллагенового колита (3 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследования, 1 метаанализ) [1, 20, 25]. По данным метаанализа Кокрановского сотрудничества применение будесонида в дозе 9 мг в сутки в течение 6–8 недель достоверно приводит к купированию клинических симптомов (нормализация стула) (81% против 17% при плацебо), гистологическому улучшению (уменьшение толщины коллагенового слоя, уменьшение инфильтрации) (72% против 17% при плацебо) [26]. По достижении клинического эффекта можно снизить дозу до 3–6 мг в сутки. Ряду больных может потребоваться длительная поддерживающая терапия 3–6 мг в сутки для профилактики рецидива [27].

Эффективность курсового лечения лимфоцитарного колита 9 мг будесонида в течение 6 недель была также подтверждена в

нескольких исследованиях [28, 29], а достоверность результатов была подтверждена в метаанализе 2011 года [30].

Схема терапии при микроскопическом колите: будесонид (буденофальк) 9 мг/сут однократно утром 6–8 недель, при рецидиве – 9 мг/сут с постепенным снижением дозы до 3–6 мг/сут с длительной поддерживающей терапией. При отсутствии эффекта – азатиоприн, инфликсимаб, адалимумаб [31].

Проблема лечения аутоиммунных поражений печени остается крайне актуальной. К аутоиммунным заболеваниям относятся аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный холангит (АИХ), перекрестные синдромы (АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ, АИГ/АИХ).

В настоящее время АИГ определяется как «персистирующее воспаление печени неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественно перипортальным гепатитом или более обширным воспалительным процессом, сопровождающееся гипергаммаглобулинемией, присутствием тканевых аутоантител в сыворотке и в большинстве случаев отвечающее на иммуносупрессивную терапию». За АИГ свидетельствуют: женский пол, повышенный (типичным является 5–10-кратное повышение) уровень сывороточных аминотрансфераз (АСТ и АЛТ), низкий уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), гипергаммаглобулинемия с повышением IgG сыворотки, положительные антиядерные антитела (АНА), антитела к гладкой мускулатуре (АГМ), печеночно-почечные микросомальные антитела 1-го типа (LKM-1), периферические антинейтрофильные ядерные антитела или антитела к растворимому печеночному/печеночно-панкреатическому антигену (анти-SLA/LP), отсутствие антимитохондриальных антител (АМА); отсутствие в сыворотке крови маркеров вирусных инфекций; отрицание больным злоупотребления алкоголем; отсутствие указаний на переливание крови или применение гепатотоксичных лекарственных средств в анамнезе, наличие перипортального гепатита при биопсии [32]. В практике используют упрощенные критерии (2008) международной группы по изучению АИГ, оцениваемые в баллах: аутоантитела, Ig G (или гаммаглобулины), гистологическая картина, отсутствие вирусного гепатита [33]. АНА, АГМ, LKM-1 представляют основные серологические маркеры АИГ, но не являются специфичными, титр их варьирует в течение болезни. Низкий титр этих антител не исключает диагноз АИГ, высокий же не означает полную уверенность в наличии АИГ.

К первичным аутоиммунным холестатическим поражениям печени относятся ПБЦ и ПСХ. Эти заболевания характеризуются обязательным поражением желчных протоков с развитием хронического негнойного деструктивного холангита и медленным прогрессирующим течением. При ПБЦ выявляют в дебюте гранулематозный негнойный деструктивный холангит с поражением междольковых и септальных желчных протоков. Наряду с ведущим синдромом холестаза выявляются антимитохондриальные антитела (АМА), наиболее специфичны – M2-АМА, повышение IgM сыворотки и иммуноопосредованные внепеченочные проявления (тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, фиброзирующий альвеолит, тубулоинтерстициальный нефрит, целиакия), сочетание с заболеваниями ревматического круга – системной склеродермией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой. Выделяют вариант ПБЦ без АМА – аутоиммунный холангит, встречающийся наиболее часто у детей.

ПСХ чаще развивается у мужчин, в 70–90% случаев сочетается с воспалительными заболеваниями кишечника (чаще ЯК, в пять раз реже – БК). Для ПСХ типичны синдром холестаза и изменение желчного дерева при ЭРПХГ или МРТ-холангиографии по типу «четок» или «бус». Морфологическим

эквивалентом ПСХ является фиброзный облитерирующий негнойный деструктивный холангит, поражающий как внутрипеченочные, так и внепеченочные желчные протоки. У 75% больных в сыворотке крови выявляются перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA).

Перекрестные синдромы между различными аутоиммунными заболеваниями печени (АИГ, ПБЦ, ПСХ) встречаются в 18%, характеризуются одновременным выявлением клинических, биохимических, серологических и гистологических признаков, свойственных этим заболеваниям. Симптомы ПБЦ или АИХ встречаются в 5% и 7% случаев АИГ соответственно [1].

О синдроме перекреста АИГ/ПБЦ свидетельствуют 2 из 3 признаков АИГ и 2 из 3 признаков ПБЦ [32].

В пользу АИГ свидетельствуют следующие признаки:

- повышение АЛТ не менее 5-кратного уровня верхней границы нормы;
- повышение IgG не менее 2-кратного уровня верхней границы нормы или выявление АГМ;
- умеренная или высокая степень перипортальных или перисептальных лимфоцитарных ступенчатых некрозов.

Для диагноза ПБЦ необходимо наличие 2 из 3 перечисленных признаков:

- повышение содержания ЩФ не менее 2-кратного уровня верхней границы нормы или повышение активности ГГТП не менее 5-кратного значения верхней границы нормы;
- наличие АМА;
- морфологические признаки поражения желчных протоков в виде хронического деструктивного негнойного холангита.

Различают 2 вида синдрома АИГ/ПБЦ [32]:

- 1) доминируют гистологические признаки АИГ, но биохимические и серологические показатели свойственны ПБЦ, в частности обнаруживается М2-АМА и повышение IgM;
- 2) доминируют гистологические признаки ПБЦ, но нет АМА, в сыворотке крови обнаруживаются АНА и АГМ в 71% и 37%.

Синдром АИГ/ПБЦ наблюдается у 9% общего числа больных ПБЦ и у 8–9% больных АИГ первого типа.

Набор признаков для диагноза вариантной формы АИГ/ПСХ, причем ассоциация с ЯК реже, чем при ПСХ, а ассоциация с БК практически отсутствует [32]:

- изменения желчных протоков, типичных для ПСХ, выявляемых при ЭРПХГ или МРТ-холангиографии;
- признаки АИГ по шкале диагностики не менее 15 баллов;
- выявление АНА или АГМ в титре не менее 1:40;
- обнаружение ступенчатых некрозов, лимфоцитарных розеток, умеренного или выраженного перипортального или перисептального воспаления.

Критерии диагноза оверлап-синдрома АИХ и АИГ:

- клинико-биохимические и гистологические признаки ПБЦ при отсутствии АМА;
- определяются АНА, АГМ и другие антитела.

Традиционные схемы терапии АИГ (тип I и II): системные ГКС (преднизолон до 60 мг/сут) и (при неэффективности) АЗА (1–1,5 мг/кг/сут) (монотерапия или комбинация) [1]. При высокой активности АИГ (АСТ или АЛТ не менее 10 норм; АСТ или АЛТ не менее 5 норм, гамма-глобулины сыворотки не менее 2 норм) используются высокие дозы преднизолона – 60 мг/сут с плавным снижением до поддерживающей 5–10–20 мг/сут через 6 недель. При отсутствии ответа или возникновении выраженных побочных явлений – комбинация с АЗА (начальная доза – 50 мг с увеличением до 1–1,5 мг/кг/сут) [34]. Возможно сразу начинать комбинированное лечение – преднизолон по 30 мг (снижение дозы до 10 мг/сут в течение 4 нед) и АЗА по 1 мг/кг в сутки, но часто и дозы преднизолона повы-

шают до 1 мг/кг веса для более быстрой нормализации трансаминаз [35]. Для поддержания ремиссии проводится лечение минимальной дозой стероидов – 20 мг, можно в комбинации – 10 мг преднизолона при сочетании с 50 мг (либо 1–2 мг/кг) АЗА не менее 12 месяцев или монотерапия АЗА (2–4 мг/кг/сут) 2–4 года [32, 35]. По достижении ремиссии поддерживающую терапию следует проводить не менее 24 мес, а при неполной ремиссии – не менее 36 мес [33, 35]. У 50% больных в течение 6 месяцев после окончания иммуносупрессивной терапии развивается обострение АИГ, 72% из них требуется повторная терапия [32]. Предлагается снижать дозу преднизолона до 20 мг в течение 4 нед при монотерапии или до 10 мг при сочетании с 50 мг (либо 1–2 мг/кг) азатиоприна. При неэффективности, непереносимости ГКС предлагается использовать циклоспорин А, такролимус, микофенолат мофетила. Применение ГКС и АЗА в течение длительного времени сопряжено с высоким риском развития разнообразных побочных эффектов, что диктует необходимость снижения доз препаратов или полной их отмены. 10% больных вынуждены прекратить лечение в связи с развитием серьезных побочных эффектов.

В качестве альтернативной терапии первой линии, позволяющей достичь ремиссии у большинства больных, не ответивших на стандартное лечение, является ГКС второй генерации будесонид (буденофальк). При наличии противопоказаний к проведению традиционной кортикостероидной терапии (ожирение, остеопороз, диабет, гипертензия) будесонид может быть препаратом выбора. Эффективность будесонида при АИГ оценивалась во многих исследованиях [36, 37, 38, 39, 40, 41]. По данным крупного исследования с применением комбинированного лечения ГКС с АЗА через 6 месяцев лечения нормализация биохимических показателей и отсутствие нежелательных явлений стероидной терапии отмечены у 47% больных в группе будесонида и у 18,4% в группе преднизолона, а развитие побочных эффектов – в 18 и 53% случаев соответственно. Дальнейшее продолжение лечения в обеих группах будесонидом в комбинации с АЗА в течение 6 месяцев повысило результативность лечения до 60% в группе будесонида и до 38,8% в группе преднизолона. Причем у ряда больных, не достигших ремиссии, за первые 6 месяцев терапии как в группе, ранее получавшей лечение преднизолоном, так и в группе, получавшей буденофальк, отмечалось достижение ремиссии. Было показано, что будесонид (буденофальк) обладает более высокой эффективностью и лучшей переносимостью, чем преднизолон, а в комбинации с АЗА способен вызывать и поддерживать ремиссию АИГ без признаков цирроза печени. У больных с аутоиммунными заболеваниями печени в стадии цирроза с выраженной портальной гипертензией вследствие портосистемного шунтирования при приеме будесонида не возникает «эффект первого прохождения через печень», в результате чего число системных стероидных побочных эффектов становится сопоставимым с традиционными ГКС [33, 39].

В связи с лучшим соотношением риск/польза будесонид (буденофальк) является предпочтительным препаратом для лечения АИГ у детей и взрослых.

Дозировки и длительность терапии АИГ.

Индукция ремиссии: будесонид (буденофальк) 3 мг 3 раза в день (9 мг/сут) до достижения биохимической ремиссии (до нормализации показателей АСТ и АЛТ, уровня гамма-глобулинов и/или IgG сыворотки).

Поддержание ремиссии: 3 мг 2 раза в день (6 мг/сут) до достижения стабильной биохимической и гистологической ремиссии (не менее 2 лет, чаще не менее 4 лет).

Особенно перспективной оказалась комбинированная терапия будесонидом 9 мг/сут с переходом на 6 мг с АЗА 1–2 мг/кг/сут (оптимально – 100 мг/сут) [1, 32].

Традиционная схема терапии ПБЦ: урсодехсохоловая кислота (УДХК – препарат «Урсофальк» и др.) 13–15 мг/кг/сут. При резистентности к УДХК возможна схема комбинации УДХК и будесонида (буденофальк) [42, 43, 44], которая позволяет улучшить лабораторные показатели, добиться положительной динамики по данным гистологического исследования: УДХК (урсофальк и др.) 13–15 мг на кг массы тела в сутки на 2–3 приема в день + будесонид (буденофальк) 6–9 мг в сутки (по 1 капсуле 3 мг 2 или 3 раза в день) [1]. Длительность терапии – от 2–3 лет до пожизненного приема.

Лечение вариантных форм АИГ/ПБЦ и АИГ/ПСХ не стандартизировано. Проведенные исследования и рекомендации [1, 41, 44, 45, 46] позволяют выбрать в качестве иммуносупрессора при перекрестных синдромах топический стероид будесонид, который индуцировал полную ремиссию у 83% пациентов с АИГ, в том числе у всех пациентов с overlap-синдромом («АИГ–ПБЦ» и «АИГ–ПСХ»).

В лечении вариантной формы АИГ /ПБЦ рекомендовано ориентироваться на показатели ЩФ. При уровне ЩФ не более 2 норм предпочтение отдается ГКС или комбинации ГКС и АЗА. При уровне ЩФ не менее 2 норм используют ГКС и УДХК (урсофальк и др.) в дозе 13–15 мг/кг/сут. Если доминируют признаки ПБЦ, а признаки АИГ минимальны – проводится монотерапия УДХК 13–15 мг/кг/сут.

Таким образом, рекомендована следующая схема терапии при АИГ/ПБЦ [32].

При доминировании АИГ возможны варианты:

- монотерапия ГКС; комбинация с АЗА;
- преднизолон (1-я неделя – 60 мг, 2-я неделя – 40 мг, 3–4-я недели – 30 мг, поддерживающая – 20 мг) + УДХК (урсофальк и др.) 13–15 мг/кг/сут;
- преднизолон (1-я неделя – 30 мг, 2-я неделя – 20 мг, 3–4-я недели – 15 мг, поддерживающая – 10 мг) + АЗА (100 мг/сут в течение 1 недели и затем 50 мг/сут постоянно) + УДХК (урсофальк и др.) 13–15 мг/кг/сут.

При доминировании признаков ПБЦ при минимальных признаках АИГ:

- монотерапия УДХК (урсофальк и др.) 13–15 мг/кг/сут.

Предлагается следующая схема терапии буденофальком АИГ-ПБЦ [1]:

- ЩФ  $\leq$  2N: будесонид (буденофальк) 6–9 мг/сут;
- ЩФ  $\geq$  2N: будесонид (буденофальк) 6–9 мг/сут + УДХК (урсофальк и др.) 13–15 мг/кг/сут.

Длительность терапии – от 2–3 лет до пожизненного приема.

Тактика лечения АИХ аналогична тактике лечения синдрома АИГ/ПБЦ [1]:

- традиционные схемы терапии: преднизолон (10–20 мг/сут) и (при неэффективности) УДХК (урсофальк и др.) 13–15 мг/кг/сут;
- схема с будесонидом аналогична таковой при АИГ/ПБЦ.

Традиционные схемы терапии ПСХ включают УДХК (урсофальк и др.) 15–20 мг/кг/сут и баллонную дилатацию протоков [1].

Схема терапии при АИГ-ПСХ предполагает также комбинацию УДХК и ГКС [44]:

- будесонид (буденофальк) 6–9 мг/сут + УДХК (урсофальк и др.) 15–20 мг/кг/сут;
- длительность терапии от 2–3 лет до пожизненного приема.

В большинстве случаев успешная терапия позволяет обеспечить длительную выживаемость больных.

Злоупотребление алкоголем – одна из наиболее значимых причин развития острых и хронических заболеваний печени. Доля связанных с употреблением алкоголя летальных исходов

в общей смертности в мире составляет 3,7%, в России – 25,7%. До настоящего времени применение системных ГКС при алкогольном гепатите (АГ) тяжелого течения остается терапией первой линии, что отражено во всех международных рекомендациях [47, 48].

Стандартный курс – 40 мг/сут преднизолона или 32 мг/сут метилпреднизолона внутрь в течение 28 дней с последующим снижением дозы на 5 мг каждые 5 дней в течение 4 недель. Применение системных ГКС при лечении больных АГ тяжелого течения сопряжено с двумя основными проблемами: резистентностью к препаратам данной группы и частым развитием побочных эффектов. С целью уменьшения количества нежелательных явлений перспективным представляется применение топического ГКС будесонида как альтернативы преднизолону в лечении данного заболевания [49]. Результаты лечения 37 пациентов с острым АГ со средним баллом индекса Maddrey 58,11–65,22 (при значении более 32 вероятность летального исхода в течение ближайшего месяца составляет от 30 до 50%), подразделенных на 2 группы, в которых применялся будесонид 9 мг/сут или преднизолон 40 мг/сут *per os*, показали, что краткосрочная выживаемость на фоне применения будесонида при алкогольном гепатите тяжелого течения достоверно не отличается от краткосрочной выживаемости на фоне применения преднизолона. При использовании преднизолона выше частота развития **нежелательных явлений** в целом (70% против 23,5%), гепаторенального синдрома в частности [50].

При любой нозологии кишечника или печени, при которых может применяться будесонид, при развитии значительных побочных явлений вследствие приема системных ГКС возможен перевод больных с системных ГКС на буденофальк: к принимаемой дозе преднизолона добавляем 9 мг/сут буденофалька с равномерным приемом 3 мг препарата 3 раза в день и через неделю начинаем снижать преднизолон по 10 мг в неделю до полной отмены, сохраняя стабильную дозу буденофалька: до перехода – 30 мг преднизолона + 9 мг буденофалька, 1-я неделя – 20 мг + 9 мг, 2-я неделя – 10 мг + 9 мг, 3-я неделя – 5 мг + 9 мг, 4-я неделя и далее – 0 + 9 мг соответственно [8].

Если у больного, находящегося на поддерживающей дозе азатиоприна 100 мг/сут, появляются признаки нежелательных явлений цитостатической терапии – лейкопения или тромбоцитопения, по такому же принципу проводится замена АЗА на буденофальк: к терапии азатиоприном 100 мг/сут добавляется буденофальк 9 мг/сут и через неделю доза азатиоприна снижается на 50 мг/сут, через 2 недели азатиоприн отменяется. При стабилизации показателей лейкоцитов и тромбоцитов можно подобрать комбинированную терапию меньшими дозами азатиоприна и буденофалька, например, 75 мг/сут азатиоприна (1 мг/кг веса) и 6 мг/сут буденофалька для поддержания ремиссии. Различные противовоспалительные механизмы действия позволяют потенцировать клинический эффект обоих препаратов [32].

При более высокой активности процесса для уменьшения стероидных побочных эффектов возможно комбинированное применение преднизолона в дозе 30 мг и будесонида в дозе 9 мг с постепенным снижением дозы преднизолона на 5 мг в неделю (до полной отмены): 1-я неделя – преднизолон 30 мг/день + буденофальк 9 мг/день, 2-я неделя – 25 мг + 9 мг, 3-я неделя – 20 мг + 9 мг, 4-я неделя и далее – 15 мг и т.д. + 9 мг соответственно [8].

Таким образом, топический ГКС будесонид (буденофальк) имеет безусловные, как в случае с БК, так и убедительные по доказательной базе показания к его назначению. Обобщенными показаниями для применения будесонида (буденофалька) могут служить:

- болезнь Крона с поражением терминального отдела тонкой кишки;
- и/или болезнь Крона с поражением восходящей ободочной кишки легкой или средней степени тяжести;
- микроскопический колит (коллагеновый, лимфоцитарный);
- аутоиммунные поражения печени;
- острый алкогольный гепатит тяжелой степени.

Становящаяся все более обширной база новых клинических исследований позволит расширить показания в официальной инструкции. Ожидаемые новые лекарственные формы будесонида в виде гранул или капсул с высвобождением препарата по всей толстой кишке позволит четко сформулировать добавочные показания по нозологическим формам с поражением толстой кишки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Буденофальк* – уникальный топический стероид. Схема терапии при различных заболеваниях и синдромах: методическое пособие. – Dr. Falk Pharma, 2010. – 24 с.
2. *Ситкин С.И.* Буденофальк® в клинической практике. Направленная топическая терапия воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунных заболеваний печени. – Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2009. – 16 с.
3. *Rutgeerts et al.* // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331, No. 13. – P. 842.
4. *Адлер Г.* Болезнь Крона и язвенный колит / пер. с нем. А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 500 с.
5. *Белоусова Е.А.* Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – М., 2002. – 129 с.
6. *Неспецифические* воспалительные заболевания кишечника / под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
7. *European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management* // Gut. – 2006. – Vol. 55 (Suppl. 1). – P. i16–i35.
8. *Ситкин С.И.* Топические кортикостероиды в терапии воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. – 2008. – № 13 (167). – С. 84–89.
9. *Белоусова Е.А.* Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона / Е.А. Белоусова // Фарматека. – 2013. – № 1. – С. 34–43.
10. *Otley A.R.* Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. / A.R. Otley, A.H. Steinhart // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Vol. 3. – CD000296.
11. *Double-blind, double-dummy, randomised, multicentre study to compare the efficacy and safety of oral budesonide (9 mg) and oral mesalazine (4,5 g) in moderately active Crohn's disease patients* / A. Tromm, I. Bunganic, E. Tomsova et al. // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 139 (Suppl 1). – P. 391.
12. *Mesalazine* in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables / C. Camma, M. Giunta, M. Rosselli et al. // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113. – P. 1465–1473.
13. *Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease* / E.I. Benchimol, C.H. Seow, A.H. Steinhart et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Vol. 2. – CD006792.
14. *Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство.* – / Под ред. Й. Разенака и С.И. Ситкина. – Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2012. – 88 с.
15. *Хронические воспалительные заболевания толстой кишки у детей* / И.Н. Захарова и др. / ГОУ доп. проф. образования Российская мед. акад. последиплом. образ. Росздрава, Ассоц. педиатр. кафедр последиплом. образования. – М.: 4Те Арт, 2010. – 100 с.
16. *Топические* стероиды в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е.А. Корниенко, Е.А. Ломакина, Н.К. Залетова и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 1. – С. 2–6.
17. *Oral budesonide therapy for steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot trial* / Keller R., Stoll R., Foerster E.C. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11. – P. 1047–1052.
18. *Evaluation of oral budesonide in the treatment of active distal ulcerative colitis.* / J.J. Kolkman, H.W. Möllmann, A.C. M llmann et al. // Drugs Today. – 2004. – Vol. 40. – P. 589–601.
19. *Herfarth H., Gross V., Andus T. et al.* Analysis of the therapeutic efficacy of different doses of budesonide in patients with active Crohn's ileocolitis depending on disease activity and localization // Int. J. Colorectal Dis. – 2004. – Vol. 19, No. 2. – P. 147–152.
20. *Современные* подходы к диагностике и лечению микроскопического колита / Г.И. Сторожаков, Е.И. Пожарицкая, Л.Ю. Ильченко и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 5. – С. 33–39.
21. *Шептулин А.А.* Лимфоцитарный и коллагеновый колит / А.А. Шептулин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 6. – С. 5–8.
22. *Tromm A.* Microscopic colitis – collagenous and lymphocytic colitis. / A. Tromm / Falk Media- Service, Freiburg, 2005. – P. 1–32.
23. *Lymphocytic* (microscopic) colitis: a comparative study of histological examination, with emphasis on collagenous colitis / A.J. Lanzeyby, J.H. Yardley, F.M. Giardiello et al. // Hum. Pathol. – 1989. – Vol. 20. – P. 1918–1928.
24. *Yersinia* species in collagenous colitis: serological studies / J. Bohr, R. Nordfelth, G. Jarnerot, et al. // Scand. S. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37. – P. 711–714.
25. *Budesonide* in collagenous colitis: a double-blind placebo – controlled trial with histologic follow-up / F. Baert, A. Schmit, G. D'Haens et al. // Gastroenterol. – 2002. – Vol. 122. – P. 20–25.
26. *Chande N.* Intervention for treating collagenous colitis: A Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group systematic review of randomized trials / N. Chande, J. McDonald // Amer. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 2459–2465.
27. *Budesonide* for the treatment of collagenous colitis; first results of a pilot trial / A. Tromm, T. Griga, H.W. Mullmann et al. // Amer. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 1871–1875.
28. *Budesonide* is effective in treating lymphocytic colitis; a randomized double-blind placebo – controlled study. / S. Miehke, A. Madisch, D. Karimi et al. // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. – P. 2092–2100.
29. *Budesonide* treatment of patients with collagenous colitis restores normal eosinophil and T-cell activity in the colon / M. Wagner, M. Lampinen, P. Sangfeld et al. // Inflamm. Bowel Dis. – 2010. – Vol. 16, No. 7. – P. 1118–1126.
30. *The Association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study* / M. Stewart, C.N. Anders, S. Urbanski et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 33. – P. 1349–1349.
31. *Tromm A.* Microscopic colitis. Uni-Med Verlag / A. Tromm / AG, 2012.
32. *Аутоиммунный* гепатит и его варианты формы: классификация, диагностика, клинические проявления и новые возможности лечения: пособие для врачей / Т.Н. Лопаткина. – М.: 4ТЕ Арт, 2011. – 36 с. (Клиническая гепатология).
33. *Широкова, Е.Н.* Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе, лечении / Е.Н. Широкова, К.В. Ивашкин, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – № 5. – С. 37–44.
34. *Современные* терапевтические схемы лечения аутоиммунного гепатита / В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – № 4. – С. 4–12.
35. *Райхельсон К.Л.* Спорные вопросы лечения больных аутоиммунным гепатитом и его перекрестными синдромами с холестатическими заболеваниями / К.Л. Райхельсон, Н.В. Семенов, А.Ю. Барановский // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – № 2. – С. 50–54.
36. *Czaja A.J.* Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis / A.J. Czaja, K.D. Lindor // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – No. 5. – P. 1312–1316.
37. *Budesonide* in previously untreated autoimmune hepatitis / J. Wiegand et al. // Liver Int. – 2005. – Vol. 25. – P. 927–934.

38. *The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada* / I. Zandieh, D. Krygier, V. Wong et al. // *Can. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 388–392.
39. *European AIH-BUC-Study Group: budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis* / M.P. Manns, M. Woynarowski, W. Kreisel et al. // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139, No. 4. – P. 1198–1206.
40. *Gleeson D. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis* / D. Gleeson, M.A. Heneghan // *Gut.* – 2011. – Vol. 60, No. 12. – P. 1611–1629.
41. *Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis* / A. Csepregi, C. Rochen, G. Treiber et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1362–1366.
42. *Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial.* / M. Leuschner et al. // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 117, No. 4. – P. 918–925.
43. *Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A three-year randomized trial* / H. Rautiainen, P. Karkkainen, A.L. Karvonen et al. // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 747–752.
44. *EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases* // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51. – No. 2. – P. 237–267.
45. *Beuers U. Overlap syndromes* / U. Beuers, C. Rust // *Semin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 25. – No. 3. – P. 311–320.
46. *Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue* / K.M. Boberg, R.W. Chapman, G.M. Hirschfield et al. on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – No. 2. – P. 374–385.
47. *Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines* / R.S. O’Shea, S. Dasarathy, A.J. McCullough et al. // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51, No. 1. – P. 307–328.
48. *Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: руководство для практикующих врачей* / В.Т. Ивашкин, А.О. Буевров. – М.: Литтерра, 2009.
49. *Комкова И.И. Поиск новых решений в лечении алкогольной болезни печени* / И.И. Комкова, П.Е. Ткаченко, М.В. Маевская // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2013. – № 4. – С. 27–34.
50. *Комкова И.И. Бudesонид в лечении алкогольного гепатита тяжелого течения: результаты рандомизированного исследования* / И.И. Комкова, П.Е. Ткаченко, М.В. Маевская // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* – 2013. – № 4. – С. 37–44.

# НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта по данным эксперимента

И.Г. Пахомова, М.Н. Макарова, В.А. Егошина

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее распространенным препаратам во всем мире и применяются для лечения многих воспалительных заболеваний. Однако применение таких препаратов ограничено из-за высокой частоты нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. В статье представлены результаты оценки ulcerогенного действия НПВП на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, а также их влияние на морфологию печени и изменение биохимических маркеров цитолиза в опытах in vivo.*

**Ключевые слова:** гастротоксичность, гепатотоксичность, НПВП.

## Введение

Группа НПВП остается одним из важных и незаменимых компонентов комплексного лечения ревматологических заболеваний. Широкому распространению приема НПВП в значительной мере способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве индустриально развитых стран мира [1]. Хорошо известно, что с возрастом увеличивается распространенность сердечно-сосудистой патологии и заболеваний опорно-двигательного аппарата, что предопределяет расширение показаний для применения препаратов группы НПВП (табл. 1).

Вместе с тем, НПВП, обладающие столь замечательной палитрой фармакотерапевтической эффективности, могут стать не только относительной «панацеей» от испытываемых страданий, но и индуцировать развитие не меньших, а в ряде случаев и больших, поистине фатальных клинических проблем. Особую актуальность приобретает специфическое негативное действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также на печень.

Как известно, механизм повреждающего действия НПВП на слизистую ЖКТ связан с ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [2]. В организме человека обнаружено как минимум две изоформы данного фермента – ЦОГ1 и ЦОГ2, при этом ЦОГ1 экспрессируется конститутивно, практически во всех клеточных типах. В тромбоцитах она обеспечивает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан, в стенках желудка и кишечника является источником цитопротективных

простагландинов, защищающих слизистую оболочку от возможных повреждающих факторов. ЦОГ2 в обычных условиях присутствует в мозге и корковом слое почек. В других тканях экспрессия гена ЦОГ2 индуцируется определенными стимулами, например, она увеличивается при воспалении. ЦОГ2 регулируется цитокинами, факторами роста и агентами, вызывающими рост опухолей. Неселективные НПВП конкурентно взаимодействуют с активным участком фермента и ингибируют обе его изоформы (как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1), обеспечивая основное терапевтическое действие за счет подавления ЦОГ-2, тогда как ингибирование ЦОГ-1 способствует возникновению повреждений слизистой оболочки ЖКТ [3]. Появление селективных НПВП позволило снизить риск развития гастротоксических побочных эффектов.

Закономерность развития неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного приема НПВП, отмечается во всех отделах ЖКТ, но наиболее выражена в участках гастродуоденальной зоны и, прежде всего, в антральном отделе желудка, где более высокая плотность рецепторов простагландинов. Вместе с тем, нередкой и серьезной проблемой является поражение пищевода и кишечника с часто неспецифической клинической симптоматикой.

Важно отметить и тот факт, что прием НПВП может быть ассоциирован с развитием такого нежелательного явления, как гепатотоксичность. НПВП-индуцированное поражение печени обусловлено не столько частотой возникновения нежелательных реакций, сколько большей вероятностью небла-

Таблица 1. Основные показания для назначения НПВП

Острые ревматические заболевания	Хронические ревматические заболевания	Другие заболевания
Подагра Псевдоподагра Обострение остеоартроза	Ревматоидный артрит Серонегативные спондилоартропатии Остеоартроз Другие	Плеврит Перикардит Узловая эритема Полипоз толстого кишечника
Острые неревматические заболевания	Поражения суставов при неревматических заболеваниях	Профилактика
Травмы Боли в спине Послеоперационные боли Почечная колика Дисменорея Мигрень	Болезни легких Болезни сердечно-сосудистой системы Нервные болезни	Тромбозы (низкие дозы аспирина) Рак толстой кишки? Болезнь Альцгеймера?

Таблица 2. Характеристика исследуемых групп

Номер группы	Количество животных	Описание группы	Доза, мг/кг	Количество дней введения
1	7	Интактная (дистиллированная вода)	0	14
2	7	Найз (нимесулид)	16,0	14
3	7	Диклофенак	12,0	14
4	7	Кеторол (кеторолак)	10,0	14

гоприятных исходов в случае их возникновения: до 25% всех случаев фульминантной печеночной недостаточности связано именно с лекарственным поражением печени [4]. Патогенетическая модель гепатотоксического влияния НПВП включает непосредственно прямое токсическое действие данной группы препаратов на интактную или патологически измененную паренхиму печени.

Экспериментальные исследования в медицине (исследования *in vivo*) предполагают использование тех или иных видов животных, чаще всего мышей или крыс [5]. Ниже будут представлены данные опыта *in vivo*, проводившегося с целью установления влияния НПВП на степень ulcerогенного действия в отношении различных отделов ЖКТ (пищевода, двенадцатиперстной кишки и желудка), а также влияния препаратов на морфологическое состояние печени.

#### Цель работы

Целью работы являлось определение степени ulcerогенного действия исследуемых НПВП в отношении различных отделов ЖКТ (пищевода, двенадцатиперстной кишки и желудка) и выявление возможного влияния препаратов на морфологическое состояние печени.

#### Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского института фармации. Под наблюдением находились 28 крыс-самцов породы Wistar, которые были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово». Масса животных к началу исследования составляла 200–250 г.

Лабораторные животные до начала исследования находились 14 дней в клетках для адаптации к групповому содержанию. Во время этого периода у животных каждый день контролировалось клиническое состояние путем визуального осмотра. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы включены не были. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), утвержденными МЗ СССР 06.07.1973. В период акклиматизации и эксперимента животные были размещены в поликарбонатных клетках фирмы Charles River laboratories Inc тип 3Н со стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением. В каждой клетке размещали по шесть крыс. Уборку клеток и смену подстилки производили 2 раза в неделю. Животных кормили комбикормом ПК-120-1, приготовленным по ГОСТ Р 50258-92 в соответствии с нормами, утвержденными приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977. Животные получали воду, соответствующую ГОСТу «Вода питьевая» 2874-82. Корм и воду давали *ad libitum* в кормовое углубление стальной решетчатой крышки клетки. В качестве подстилки использовали древесные гранулы. Световой режим составлял 12 часов света и 12 часов темноты. Температура воздуха поддерживалась в пределах 20–26°C, относительная влажность – 40–70%. Был установлен режим проветривания, обеспечивающий около 15 объемов помещения в час, концентрацию CO<sub>2</sub> не более 0,15

объемных %, аммиака – не более 0,001 мг/л. Температуру и влажность воздуха регистрировали ежедневно. Существенных отклонений этих параметров в период акклиматизации и в ходе эксперимента зарегистрировано не было.

Тестируемыми препаратами являлись: неселективные НПВП – «Диклофенак» (производитель Хемофарм А.Д., Сербия) и «Кеторол» (производитель «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия, Андхра Прадеш, г. Хайдебад), а также НПВП с преимущественной селективностью – «Найз» (Производитель: «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия, Андхра Прадеш, г. Хайдебад).

Для проведения исследования была выбрана доза диклофенака 150 мг на человека массой 70 кг в сутки, что соответствует 2,14 мг/кг. Доза для введения крысам массой 200–250 г рассчитывалась с учетом метаболического коэффициента, равного 7,0. Пример расчета:  $TД_{крысы} = TД_{человека} \times 39/7,0 \approx 12$  мг/кг.

Доза кеторола (кеторолака) выбрана из расчета 120 мг на человека массой 70 кг в сутки, что соответствует 2,14 мг/кг. Доза для введения крысам массой 200–250 г рассчитывалась с учетом метаболического коэффициента, равного 7,0. Пример расчета:  $TД_{крысы} = TД_{человека} \times 39/7,0 \approx 10$  мг/кг.

Доза найза соответствовала 200 мг на человека массой 70 кг в сутки, что составляет 2,86 мг/кг. Доза для введения крысам массой 200–250 г рассчитывалась с учетом метаболического коэффициента, равного 7,0. Пример расчета:  $TД_{крысы} = TД_{человека} \times 39/7,0 \approx 16$  мг/кг.

Препараты вводились внутривентриально, как предполагается в клинике. В качестве растворителя служила дистиллированная вода. Классические растворители для таблеточной массы, такие как 1% крахмальная взвесь или 1% микроцеллюлоза, не использовались, так как они обладают обволакивающим желудок эффектом, что неприемлемо для данного исследования. За 12 часов до введения препаратов у животных убирали корм. Таким образом, препараты вводились на голодный желудок. Животным давали корм спустя 3–4 часа после введения препаратов. Такая схема наиболее адекватна для развития побочных эффектов со стороны ЖКТ. Интактной группе животных по той же схеме вводилась дистиллированная вода. Препараты вводились в течение 14 дней один раз в сутки.

Все животные были разделены случайным образом на 4 группы по 7 животных: 1-я группа – интактная; 2–4-я группы – исследуемые препараты (табл. 2). В экспериментальные группы были отобраны животные без признаков отклонений внешнего вида, случайным образом, так, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения более чем на 10%. Количество крыс было достаточно для статистической обработки результатов.

После 14 дней ежедневного введения препаратов у животных был произведен забор крови для оценки уровня билирубина, АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартамино-трансфераза). Оценка проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе (Random Access A-25, BioSystems S.A., Испания) с использованием стандартных наборов реагентов (BioSystems S.A., Испания).

Таблица 3. Результаты биохимического исследования крови, среднее ± ош. среднего

Группы	АЛТ, ед./л	АСТ, ед./л	Билирубин, мг/дл
Интактная	75,2 ± 4,8	159,7 ± 7,2	0,5 ± 0,1
Найз (нимесулид), 16 мг/кг	78,8 ± 2,5	218,0 ± 16,5*	0,4 ± 0,1
Диклофенак, 12 мг/кг	56,3 ± 9,2	152,8 ± 25,5	0,6 ± 0,1
Кеторол (кеторолак), 10 мг/кг	68,5 ± 6,6	190,4 ± 19,7	0,6 ± 0,1

\* – отличия статистически значимы в сравнении с группой интактных животных, по t-критерию Стьюдента при p < 0,05.

Также через 14 дней был произведен забор печени для проведения гистологического исследования. Материал фиксировался в достаточном количестве 10% нейтрального забуференного формалина не менее 24 часов, после чего проходил стандартную обработку в спиртах возрастающей концентрации, просветлен в хлороформе и залит в парафин. С парафиновых блоков были изготовлены срезы толщиной 4–6 мкм. Для микроскопического исследования срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводилось при помощи оптического микроскопа Zeiss AxioScore A1, микрофотографии сделаны с помощью камеры AxioCam ICc1.

Участок ЖКТ забирался для оценки содержания PGE2 в гомогенатах желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода, а также возможного язвенного повреждения. Сразу после забора вырезанный участок промывался в дистиллированной воде для удаления остатков пищи, фотографировался и выкладывался на лед. Все последующие манипуляции производились на льду. При макроскопическом исследовании характерных язвенных повреждений обнаружено не было ни в одной из экспериментальных групп, поэтому макроскопически определялись покраснение, гиперемия, геморрагии в каждом отделе вырезанного участка. Далее проводились манипуляции для получения гомогената тканей и оценки в них PGE2 в соответствии с Duo

Таблица 4. Результаты макроскопического исследования

Группа	№ животного	Изменения		
		Пищевод	Желудок	Двенадцатиперстная кишка
Интактные	1	нет изменений	нет патологических изменений	нет патологических изменений
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
Найз, 16 мг/кг	1	нет изменений	нет изменений	нет изменений
	2		нет изменений	многоточечная геморрагия
	3		геморрагии в складках желудка	нет изменений
	4		гиперемия	гиперемия
	5		гиперемия	нет изменений
	6		нет изменений	нет изменений
	7		нет изменений	нет изменений
Диклофенак, 12 мг/кг	1	нет изменений	гиперемия	геморрагия
	2		гиперемия	гиперемия
	3		нет изменений	бледные отложения на слизистой
	4		нет изменений	бледные отложения на слизистой
	5		гиперемия	нет изменений
	6		нет изменений	нет изменений
	7		гиперемия	гиперемия
Кеторол, 10 мг/кг	1	нет изменений	нет изменений	многоточечная геморрагия
	2		нет изменений	нет изменений
	3		нет изменений	нет изменений
	4		нет изменений	нет изменений
	5		нет изменений	нет изменений
	6		нет изменений	многоточечная геморрагия
	7		нет изменений	нет изменений

Таблица 5. Результаты оценки уровня PGE2 в тканях ЖКТ, пг/мг белка, среднее  $\pm$  ош. среднего

Группы	Пищевод	Желудок	Двенадцатиперстная кишка
Интактная	151 $\pm$ 13	1287 $\pm$ 145	3928 $\pm$ 445
Найз (нимесулид), 16 мг/кг	187 $\pm$ 34	1480 $\pm$ 241	4621 $\pm$ 322
Диклофенак, 12 мг/кг	124 $\pm$ 15	1323 $\pm$ 153	3328 $\pm$ 213
Кеторол (кеторолак), 10 мг/кг	133 $\pm$ 21	795 $\pm$ 122*	1679 $\pm$ 312*

\* – отличия статистически значимы в сравнении с группой интактных животных, по t-критерию Стьюдента при  $p < 0,05$ .

et al. 2002 [6]. Оценка содержания PGE2 проводилась методом иммуноферментного анализа с использованием коммерчески доступного ИФА набора Prostaglandin E2 Express EIA Kit (Cayman Chemicals, USA, кат. номер 500141).

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Статистика 6.0.

### Результаты исследования

Согласно результатам проведенного биохимического исследования крови наблюдалось незначительное, но статистически значимое увеличение АСТ в 1,4 раза в группе, получавшей препарат «Найз» (табл. 3). Увеличение активности этого фермента в крови было обнаружено у животных группы препарата «Кеторол», однако изменения не достигли статистической значимости. Уровень АСТ в крови группы животных, получавших препарат «Диклофенак», не изменился.

Как правило, при разрушении клеток печени, наиболее значительно увеличивается уровень АЛТ. Тем не менее, было обнаружено, что уровень АЛТ у животных всех групп не изменился. В данном случае показатель АСТ оказался более чувствительным. Нарушения в детоксикационной функции печени, которые можно было бы диагностировать по увеличению уровня билирубина в крови, обнаружены не были.

При гистологической оценке ткани печени в группе интактных животных архитектура печени не была нарушена и патологических изменений выявлено не было. В группе животных, получавших препарат «Найз» («Нимесулид») в течение 14 дней в дозе 16 мг/кг, были выявлены патологические изменения: зернистая дистрофия гепатоцитов, диффузная мелкокапельная жировая дистрофия, выраженные пролиферативные (воспалительные) изменения в периваскулярных и перидуктальных зонах. В группе животных, получавших препарат «Диклофенак» в течение 14 дней в дозе 12 мг/кг, также были выявлены патологические изменения ткани печени: выраженная белковая дистрофия с нарушением балочного строения дольки, мелкокапельная жировая дистрофия, очаговая периваскулярная и перидуктальная клеточная инфильтрация с преобладанием лейкоцитарно-плазмочитарной дифференцировки, с переходом на дольки. В группе животных, получавших препарат «Кеторол» («Кеторолак») в течение 14 дней в дозе 10 мг/кг, также были выявлены патологические изменения ткани печени.

Результаты макроскопического исследования участка ЖКТ показали отсутствие патологических изменений в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке интактных животных (табл. 4). У животных, получавших препарат «Найз» в дозе 16 мг/кг, патологических изменений в пищеводе не было обнаружено. В желудке у одного животного были обнаружены геморрагии в складках. У двух животных из этой группы была обнаружена гиперемия. Макроскопическое исследование двенадцатиперстной кишки выявило у одного из животных многоочечную геморрагию, у одного животного гиперемии. У животных, получавших в течение двух недель препарат «Дикло-

фенак», изменений в пищеводе обнаружено не было. У четырех животных была обнаружена гиперемия слизистой желудка. Макроскопический анализ слизистой двенадцатиперстной кишки показал наличие у двух животных гиперемии, у одного животного геморрагию слизистой, у двух животных были обнаружены бледные отложения на слизистой. Макроскопический анализ животных группы, получавшей препарат «Кеторол», патологических изменений в слизистой желудка и пищевода не выявил. У двух животных была обнаружена многоочечная геморрагия.

Результаты исследования PGE2 в гомогенатах тканей показали, что уровень PGE2 в пищеводе не менялся под действием различных НПВП. Уровень PGE2 в пищеводе на порядок отличается от уровня его в желудке и двенадцатиперстной кишке и составляет в среднем 150 пг/мг белка. Изменений в уровне простагландина PGE2 в желудке животных, получавших препараты «Диклофенак» и «Найз», обнаружено не было. Снижение уровня PGE2 было обнаружено у животных, получавших препарат «Кеторол». В желудке уровень был снижен на 39%, в двенадцатиперстной кишке на 57% в сравнении с группой интактных животных. Результаты приведены в табл. 5.

### Заключение

Результаты проведенного исследования в опытах *in vivo* показали, что все исследуемые препараты обладают гепатотоксическими свойствами. Наиболее выраженные воспалительные изменения и дистрофия наблюдалась в группе животных, получавших препарат «Диклофенак» в дозе 12 мг/кг. Наименее выраженные изменения были обнаружены у животных, получавших препарат «Найз» («Нимесулид»). Патологические изменения, вероятно, связаны с функциональными изменениями гепатоцитов, не достигающих до полного цитолиза, о чем говорит отсутствие изменений в биохимических показателях АЛТ, АСТ и билирубина.

Согласно результатам макроскопического исследования наибольшее повреждающее действие НПВП проявляется в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, тогда как в пищеводе значительно реже. Наиболее выраженные изменения имелись слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки в группе животных, получавших препарат «Диклофенак» (неселективный НПВП).

Изменений в уровне простагландина PGE2 в желудке животных, получавших препараты «Диклофенак» и «Найз», обнаружено не было. Снижение уровня PGE2 было обнаружено у животных, получавших препарат «Кеторол». В желудке уровень был снижен на 39%, в двенадцатиперстной кишке на 57% в сравнении с группой интактных животных. В пищеводе уровень PGE2 не менялся под действием различных НПВП.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили более выраженное патологическое влияние неселективных НПВП на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки, а также выявили возможное гепатотоксическое влияние НПВП.

**NSAID-induced lesions of the gastrointestinal tract:  
an experimental study****Pakhomova I.***North-Western State Medical University named  
after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia***Abstract**

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely prescribed medicines worldwide and represent a milestone therapy for many inflammatory diseases. However, their usefulness is limited by the high incidence of untoward reactions on the gastrointestinal tract. The article presents the results of the evaluation of ulcerogenic NSAIDs on the upper gastrointestinal tract, as well as their impact on the liver morphology and changes of cytology biochemical markers in vivo.*

**Key words:** *gastric toxicity, hepatotoxicity, NSAIDs.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. – М., 2006. – 88 с.
2. *Jane A. Mitchell and Timothy D.* Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy // *Warner British Journal of Pharmacology* – 1999. – Vol. 128 – P. 1121–1132.
3. *Zaher A. Radi et al.* Effects of cyclooxygenase inhibition on the gastrointestinal tract // *Experimental and Toxicologic Pathology* – 2006. – Vol. 58. – P. 163–173.
4. *Denda A., Kitayama W., Murata A. et al.* Increased expression of cyclooxygenase-2 protein during rat hepatocarcinogenesis caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide // *Carcinogenesis (Lond.)* – 2002. – Vol. 23. – P. 245–256.
5. *Каркищенко Н.Н.* Основы биомоделирования. М.: изд-во ВПК, 2004. – 608 с.
6. *Poonam D., Vinay C.S., Gautam P.* Cyclo-oxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in experimental chronic gastric ulcer healing // *European Journal of Pharmacology* – 2005. – Vol. 519 – P. 277–284.

# Популяционно-генетические характеристики *Helicobacter pylori* у низших приматов и людей

В.А. Калашникова, Н.В. Барышникова, Ю.П. Успенский  
НИИ МП РАМН, Сочи, ПСПБГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

*В статье представлены результаты сравнительного анализа генетических особенностей Helicobacter pylori у приматов и человека по основным генам острова патогенности. Было выявлено, что у человека персистируют более вирулентные штаммы микроорганизма, чем у приматов. У пациентов с диспепсией и приматов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта гены, кодирующие синтез основных факторов патогенности Helicobacter pylori, встречаются значительно чаще, чем у бессимптомных носителей инфекции.*

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, низшие приматы, человек.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – один из инфекционных агентов, широко распространенных в мире, частота выявления его колеблется от 25% у населения развитых стран до 80% в развивающихся. В настоящее время ведется работа по исследованию особенностей генома *H. pylori* у людей, больных *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями в различных странах [1, 4–6, 7–27]. В то же время достаточно высок процент желудочно-кишечных заболеваний и у низших приматов, содержащихся в условиях неволи и являющихся «лабораторными двойниками человека». Исследования по распространению генов вирулентности среди «обезьяньих хеликобактерий» за рубежом не проводились. Генотипы *H. pylori* проявляют ассоциацию не только с различными заболеваниями, но также имеют специфическое географическое распределение. Между тем, характеристика штаммов *H. pylori* с помощью генотипирования демонстрирует ассоциацию некоторых генов вирулентности между собой, а дальнейшее секвенирование может показать филогенетическое родство хеликобактерий, обнаруженных у людей и обезьян. Однако использование ПЦР для генотипирования может быть трудным из-за широкого полиморфизма многих генов *H. pylori* и отсутствием некоторых генов вирулентности у небольшого числа штаммов. Несмотря на трудности, мы решили проанализировать вариации наиболее распространенных генотипов вирулентности *H. pylori*, опираясь на результаты своих исследований и литературные данные.

## Цель работы

Целью работы является сравнительная характеристика бактерий *H. pylori*, обнаруженных у низших приматов и людей из разных географических ареалов.

## Материалы и методы

Обследовано 126 погибших от различных заболеваний обезьян. Для исследования брали кусочки желудка (тело и антральный отдел) и двенадцатиперстной кишки. Диагностику осуществляли полимеразной цепной реакцией, как описано ранее [2, 3]. Для дальнейшего сравнительного анализа с результатами генотипирования *H. pylori* у людей использовали собственные данные, полученные при обследовании 91 человека: 38 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДП), 39 пациентов с хроническим гастродуоденитом (ХГД), 14 практически здоровых лиц, инфицированных *H. pylori*, и данные российских и зарубежных литературных источников.

## Результаты и обсуждение

### *H. pylori* у обезьян

Верифицированные непосредственно в образцах желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью ПЦР *H. pylori* (n = 69) были проанализированы на одновременное присутствие генотипов *vacA*, *cagA*, *iceA1A2* и *babA*. *VacA* – мозаичность определяли как генотипы s1/s2 и m1/m2 *H. pylori*.

В 17,2% случаев нами был зарегистрирован маркер «острова патогенности» *cagA*. Генотип вакуолизирующего цитотоксина *vacA* обнаружен в 27,2%. При этом сигнальный регион *vacA* в аллельном варианте s1 – *vacAs1 H. pylori* был выявлен в 48,6% образцов, а аллельный вариант s2 – *vacAs2* – 42,9%. Также обнаружили и смешанный генотип *H. pylori*: 34,3% образцов соответствовали генотипу *vacAs1/s2*, а 2,9% – соответствовали генотипу *vacAm1/m2*. Вариант m1 среднего региона – *vacAm1* верифицирован в 20% случаев, а вариант m2 – *vacAm2* – в 28,6%. В 3 образцах отмечено присутствие только одного генотипа *vacAm2*. Нам удалось выявить *iceA2* как отдельный генотип, а также в сочетании с генотипом *iceA1* (17,2% и 11,4% соответственно). Ген *babA* верифицирован у *H. pylori* при исследовании материала в 5,7%. Нами были также выявлены комбинации генотипов *vacA* s- и m-регионов, *cagA*, *iceA H. pylori*. Ген *iceA* находился в сочетании с *cagA*. Сочетание аллельных вариантов двух переменных участков гена *vacA* отмечено в 22,9% образцов, при этом *vacAs1/s2m1* обнаружен в 11,4% случаев, *vacAs1/s2m2* – в 8,6%, в одном случае наблюдалось сочетание *vacAs2m1/m2*. Исследование одновременного присутствия в исследуемых образцах генотипов *cagA*, *vacAs1*, *vacAs2*, *vacAm1*, *vacAm2 H. pylori* показало, что при *cagA*-положительном генотипе *H. pylori* 28,6% образцов имели *vacAs1*-генотип, 22,9% – *vacAs2*, 17,2% – *vacAm1* и 11,4% – *vacAm2*.

### *H. pylori* у людей

Географические вариации в геномах *H. pylori* у людей представлены в табл. 1. Обширные исследования, проведенные в Европе и Азии, показывают разброс в частоте встречаемости генов вирулентности *H. pylori* у людей в разных странах. Так, в некоторых азиатских и латиноамериканских странах процент выявления гена «острова патогенности» в среднем одинаков (49,8%), а в Европе – в 1,5 раза выше (80,6%). Также в геноме *H. pylori* у азиатской популяции ниже процент обнаружения гена вакуолизирующего токсина, чем в Латинской Америке (в среднем 40,2% и 73,6% соответственно). Выявление аллели *vacAs1* колеблется в незначительных пределах. Так, в азиатских странах – в 63,3%, в странах Латинской Аме-

Таблица 1. Распространение генов вирулентности и их аллелей среди населения различных стран

Гены <i>H. pylori</i>		cagA	vacA	s1	s2	m1	m2	iceA1	iceA2	babA2
Страны										
Азия	Китай	85*	34,1	65,8	–**	11,5	22,4	50,4	10,1	–
	Корея	16,4	19,7	47,5	–	–	–	34,4	–	–
	Тайвань	–	28,1	60	1	5,8	45,7	78,4	24	–
	Вьетнам	–	49	100	1	43	52	–	–	–
	Иордания	26,4	38,9	38,1	46	34,9	36,4	–	73,6	–
	Индия	71,2	64,3	68,5	60	64,5	–	45	21,8	–
Россия	81,5	42,2	64	29,5	29,3	26,9	71,5	–	63,8	
Европа	Италия	97	–	–	–	–	–	–	–	–
	Болгария	–	82	89,2	10,8	39,8	60,2	69	31	48,8
	Словения	61,2	–	–	–	–	–	62	31	–
	Турция	83,6	–	96,4	–	–	–	71,8	46	46,4
Куба	73,2	49,4	73,8	26,2	57,7	40	–	–	82,3	
Латинская Америка	Бразилия	69,2	54	62	–	30	70	53,8	74	40,4
	Чили	49	–	–	–	–	–	15	60	–
	З. Аргентина	40,8	66,9	66,9	–	66,9	–	40,8	–	–
	Мексика	39,2	100	–	–	–	–	–	–	8,4
Ю. Африка		90	33,5	50	26	8	50	–	–	–

\* – средние проценты распространения генотипов; \*\* – данные отсутствуют.

рики – в 73,6%. Данные по обнаружению других аллельных вариантов гена вакуолизирующего цитотоксина не систематичны и представлены лишь по отдельным странам, поэтому судить о распространении вышеозначенных генотипов нельзя. Наблюдается небольшое различие в распространении гена iceA. Генотип iceA1 более часто встречается у жителей Европы (67,6%), Азии (52%), чем у населения Латинской Америки (36,5%). Генотип iceA2, наоборот, практически в 2 раза чаще выявляется в латиноамериканской популяции, нежели у жителей азиатских и европейских государств (52% и 67,6% соответственно). В Болгарии и Турции ген babA выявлен в одинаковом проценте случаев, в Мексике процент обнаружения этого гена низкий. Сведений по распространению babA среди населения азиатских стран не удалось найти. Цифры по выявлению генотипов вирулентности у жителей Российской Федерации, Кубы и Южной Африки, как можно заметить, отличаются не сильно (см. табл. 1), лишь имеется

резкое отличие в обнаружении генотипа vacAm1. Так, если в РФ частота его выявления составила в среднем 29,3%, то на Кубе эта цифра в 1,5 раза выше, а в Южной Африке процент обнаружения, наоборот, в 3 раза ниже.

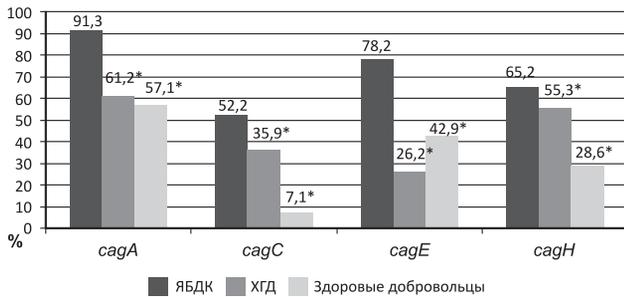
В табл. 2 представлены данные по распространению генотипов вирулентности *H. pylori* у жителей некоторых городов РФ. Как видно из таблицы, частота выявления «островка патогенности» выше в центральных и северных районах по сравнению с южными. Не наблюдается значительной разницы в обнаружении гена вакуолизирующего цитотоксина, хотя распространение его аллельных вариантов s2/m2 варьирует. Аллель s2 чаще выявлена у населения г. Сочи (50%), а m2 – реже, чем в других городах (16,7%). Интересно, что генотип iceA2 у *H. pylori*, обнаруженных у людей, во многих городах РФ не выявлен.

При расширенном анализе особенностей cag-статуса (детекция генов cagA, cagC, cagE, cagH) *H. pylori* у больших

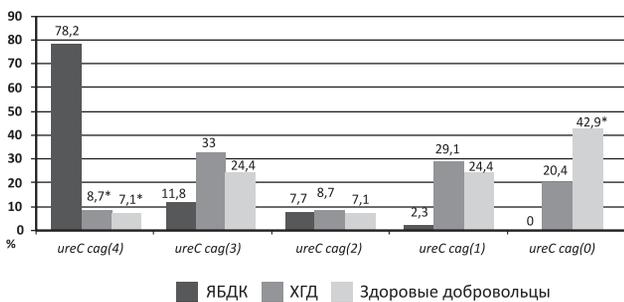
Таблица 2. Распространение генов вирулентности и их аллелей среди населения некоторых городов России

Город	Город						
	Москва	Санкт-Петербург	Сочи	Ставрополь	Красноярск	Уфа	Казань
Гены <i>H. pylori</i>							
cagA	100*	68,2–75	46,65	55,5	100	100	100
vacA	40,3	100	38,9	55,5	33	55,3	30
s1	77	55	50	–	33	100	60
s2	15	45	50	–	33	0	20
m1	31	–**	0	–	33	33	20
m2	38	–	16,7	–	0	33	20
iceA1	46	57	0	–	100	100	40
iceA2	0#	–	0	–	0	0	0
babA2	62	17	0	–	100	33	60

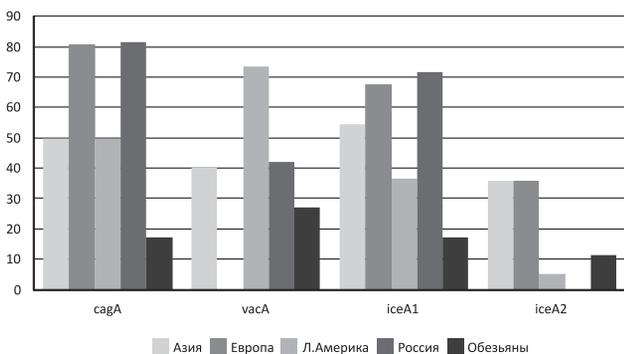
\* – проценты; \*\* – данные отсутствуют; # – не обнаружено.



**Рис. 1.** Сравнительная характеристика особенностей *cag*-статуса *H. pylori* у больных ЯБДК, ХГД и здоровых добровольцев, инфицированных *H. pylori* (\* $p < 0,05$ ). По оси абсцисс – гены группы *cag* острова патогенности *H. pylori*. По оси ординат – частота встречаемости генов, %.



**Рис. 2.** Частота встречаемости комбинаций генов *H. pylori ureC* и группы *cag* у больных ЯБДК, ХГД и здоровых добровольцев, инфицированных *H. pylori* (\* $p < 0,05$ ). По оси абсцисс – комбинации генов:  
 – *ureC cag(4)* – наличие гена *ureC* и всех четырех исследуемых генов группы *cag*;  
 – *ureC cag(3)* – наличие гена *ureC* и каких-либо трех исследуемых генов группы *cag*;  
 – *ureC cag(2)* – наличие гена *ureC* и каких-либо двух исследуемых генов группы *cag*;  
 – *ureC cag(1)* – наличие гена *ureC* и какого-либо одного исследуемого гена группы *cag*;  
 – *ureC cag(0)* – наличие гена *ureC* при отсутствии всех исследуемых генов группы *cag*;  
 По оси ординат – частота встречаемости комбинаций генов, %.



**Рис. 3.** Средние проценты распространения генов вирулентности *H. pylori* у людей и обезьян. По оси абсцисс – гены острова патогенности. По оси ординат – частота встречаемости генов в разных странах и видах, %.

ЯБДК, ХГД и клинически здоровых добровольцев, инфицированных *H. pylori*, было выявлено, что у пациентов с ЯБДК частота встречаемости всех исследуемых генов группы *cag* острова патогенности *H. pylori* была достоверно выше, чем у больных с ХГД и здоровых добровольцев. В свою очередь у больных ХГД частота встречаемости большинства исследуемых генов *cagA*, *cagC*, *cagH* была достоверно выше, чем у здоровых добровольцев (рис. 1).

Известно, что увеличение количества генов острова патогенности *H. pylori* сопровождается повышением вирулентности микроорганизма. В связи с этим важным явилось определение частоты встречаемости различных комбинаций генов группы *cag*, а не только оценка наличия или отсутствия отдельных генов острова патогенности *H. pylori*. При анализе полученных результатов установлено, что совокупность генов группы *cag* достоверно чаще встречается при язвенной болезни, тогда как у здоровых добровольцев преобладают штаммы *H. pylori*, содержащие только ген уреазы. Пациенты с ХГД занимают промежуточное положение (рис. 2).

По сравнению хеликобактером, выделенным у человека, в геноме хеликобактера «обезьяньего» происхождения гораздо реже выявляются гены вирулентности (рис. 3). Мы предполагаем, что все-таки существует связь между инфекцией обезьян и людей. Возможно, в какой-то момент эволюции штаммы *H. pylori*, колонизирующие низших приматов, по каким-то причинам стали менее вирулентными, и типичные *H. pylori*-ассоциированные заболевания людей, такие как гастриты, опухоли, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время морфологически редко проявляются у обезьян, содержащихся в условиях неволи.

Обобщенные сведения по распространению генотипов вирулентности *H. pylori* еще раз доказывают наличие значительного полиморфизма генома хеликобактера у населения различных географических регионов. Конечно, большую трудность в сравнительном изучении различных геномных особенностей представляет отсутствие сведений о проводимых исследованиях (или имеются неполные данные) по распределению генов вирулентности у людей в разных странах, а тем более – в РФ. Возможно, это связано с тем, что большинство исследований *H. pylori* в нашей стране направлено только на выявление данных бактерий (в том числе с помощью экспресс-диагностики) или изучение гистологических, морфологических особенностей *H. pylori*-ассоциированных инфекций и иммунного ответа организма.

### Genetic characteristics of helicobacter pylori in lowest primacies and human

Kalashnikova V.A., Baryshnikova N.V., Uspenskiy Y.P.  
 Scientific Research Institute of Medical Primatology of the Russian Academy of Sciences»,  
 Sochi, FSPbSMU n. a. I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

#### Abstract

In this article results of the comparative analysis of genetic features of *Helicobacter pylori* in primates and the human are presented. Main genes of the pathogenicity island were estimated. It was revealed that in human there are more virulent strains of a microorganism, than in primates. In patients with a dyspepsia and primates with diseases of a gastrointestinal tract genes encoding synthesis of main factors of pathogenicity of *Helicobacter pylori*, are more often than at asymptomatic person and primates.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, humans, non-human primates.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышникова Н.В., Новикова В.П., Цех О.М. Генетические особенности *Helicobacter pylori* у детей старшего возраста, больных хроническим гастродуоденитом // Матер. 11-го Славяно-Балт. научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2009». – С. М8.
2. Калашикова В.А. *Helicobacter pylori* у обезьян: диагностика, генетические особенности микроорганизмов и роль в желудочно-кишечной патологии // Матер. 10-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конф. с междунар. участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения», 5–6 мая 2010 г., Абакан, Красноярск, 2010. – С. 45–52.
3. Калашикова В.А. Естественная *H. pylori*-ассоциированная инфекция приматов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 4. – С. 38–40.
4. Момыналиев К.Т., Смирнова О.В., Чельшева В.В. и др. Генотипирование клинических изолятов *Helicobacter pylori* в России // Вес. Рос. Акад. Мед. Наук. – 2003. – № 6. – С. 33–38.
5. Решетников О.В., Курилович С.А., Малютин С.К. и др. Распространенность Саg-продуцирующих штаммов *Helicobacter pylori* в семьях // Журн. микробиол. – 2004. – № 6. – С. 97–99.
6. Ткаченко Е.И., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. и др. Молекулярно-генетические особенности *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью // Матер. 10-го Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург-Гастро-2008». – С. М115.
7. Abdo-Francis J.M., Sobrino-Cossio S., Bernal-Sahagin F. et al. Prevalence of intestinal metaplasia of the gastric cardia and its relation with *Helicobacter pylori* strains cagA and vacA // Cir Cir. – 2010. – Vol. 78, No. 4. – P. 315–321.
8. Boyanova L., Yordanov D., Gergova G. et al. Association of iceA and babA genotypes in *Helicobacter pylori* strains with patient and strain characteristics // Antonie Van Leeuwenhoek. – 2010. – Vol. 98, No. 3. – P. 343–350.
9. Cellini L., Grande R., Di Campli E. et al. Analysis of genetic variability, antimicrobial susceptibility and virulence markers in *Helicobacter pylori* identified in Central Italy // Scand. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41, No. 3. – P. 280–287.
10. Daribi H., Malenknejad P., Yamaoka Y. et al. Distribution of *Helicobacter pylori* cagA, cagE, opa and vacA in different major ethnic groups in Tehran, Iran // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 20, No. 8. – P. 1380–1386.
11. Dharne M.S., Munot H., Pujari R. et al. *Helicobacter pylori* cagA, vacA and iceA genotypes in western Indian population of Maharashtra with varied gastroduodenal diseases // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2007. – Vol. 50, No. 4. – P. 740–748.
12. Erzini Y., Koksali V., Altun S. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 genotypes and correlation with clinical outcome in Turkish patients with dyspepsia // Helicobacter. – 2006. – Vol. 11, No. 6. – P. 574–580.
13. Gatti L.L., Modena J.L., Payão S.L. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA, iceA and babA2 alleles in Brazilian patients with upper gastrointestinal diseases. // Acta Trop., Epub 2006, 2006, 100(3), p. 232-240.
14. Homan M., Luzar B., Kocjan B.J. et al. Prevalence and clinical relevance of cagA, vacA, and iceA genotypes of *Helicobacter pylori* isolated from Slovenian children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – Vol. 49, No. 3. – P. 289–296.
15. Kim Y.S., Kim N., Kim J.M. et al. *Helicobacter pylori* genotyping findings from multiple cultured isolates and mucosal biopsy specimens: strain diversities of *Helicobacter pylori* isolates in individual hosts // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 21, No. 5. – P. 522–528.
16. Leanza A.G., Matteo M.J., Crespo O. et al. Genetic characterisation of *Helicobacter pylori* isolates from an Argentinean adult population based on cag pathogenicity island right-end motifs, lspA-glmM polymorphism and iceA and vacA genotypes // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. – Vol. 10, No. 9. – P. 811–819.
17. Lin Y.F., Gong S.T., Ou W.J. et al. Genotypic study on the *Helicobacter pylori* vacA, cagA and iceA genes in the infected children in Guangzhou area // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 45, No. 9. – P. 703–707.
18. Linpisarn S., Suwan W., Lertprasertsuk N. et al. *Helicobacter pylori* cagA, vacA and iceA genotypes in northern Thai patients with gastric disease // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2007. – Vol. 38, No. 2. – P. 356–362.
19. Miranda A.C., Machado R.S., da Silva E.M. et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children of low socioeconomic level in São Paulo // Sao Paulo Med. J. – 2010. – Vol. 128, No. 4. – P. 187–191.
20. Paniagua G.L., Monroy E., Rodriguez R. et al. Frequency of vacA, cagA and babA2 virulence markers in *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican patients with chronic gastritis // www.annclinmicrob.com.
21. Perng C.L., Lin H.J., Sun I.C. et al. *Helicobacter pylori* cagA, iceA and vacA status in Taiwanese patients with peptic ulcer and gastritis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 18, No. 11. – P. 1244–1249.
22. Tanih N.F., McMillan M., Naidoo N. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA and iceA genotypes in South African patients with upper gastrointestinal diseases. // Acta Trop. – 2010. – Vol. 116, No. 1. – P. 68–73.
23. Torres L.E., Moreno A., Alonso J. et al. Prevalence of vacA, cagA and babA2 genes in Cuban *Helicobacter pylori* isolates // World J. gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, No. 2. – P. 204–210.
24. Uchida T., Nguyen LT., Takayama A. et al. Analysis of virulence factors of *Helicobacter pylori* isolated from a Vietnamese population // www.biomedcentral.com.
25. Vega A.E., Cortiñas T.I., Puig O.N. et al. Molecular characterization and susceptibility testing of *Helicobacter pylori* strains isolated in western Argentina // Int. J. Infect. Dis. – 2010 – Vol. 14 (Suppl. 3). – P. 85–92.
26. Yakoob J., Abid S., Abbas Z. et al. Distribution of *Helicobacter pylori* virulence markers in patients with gastroduodenal diseases in Pakistan // www.biomedcentral.com.
28. Zhou Y., Huang Y., Shao C.H. et al. CagA, vacA and iceA genotypes of *Helicobacter pylori* isolated from children in Shanghai // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 12, No. 4. – P. 267–271.

# Динамика состояния микрофлоры кишечника у пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию, по результатам исследования метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии

Серкова М.Ю.

СЗГМУ им. И.И. Мечникова (кафедра пропедевтики внутренних болезней), Санкт-Петербург

*Цель исследования:* усовершенствование технологии лечения пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию, на основании использования в составе комплексной терапии метаболитика – комбинированного препарата, содержащего метаболиты *Bacillus subtilis*, пробиотик и сорбент.

*Материалы и методы:* 41 пациент с раком легкого. Больные получали первый цикл первой или второй линии химиотерапии. Пациенты основной группы ( $n = 21$ ) в течение 28 дней от начала курса химиотерапии получали метаболитик по 2 капсулы 2 раза в день. Пациенты контрольной группы ( $n = 20$ ) получали только химиотерапевтические препараты. Каждому пациенту до и после лечения было проведено исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии по методу Оситова Г.А. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «SPSS Statistics 17.0» (компания «SPSS Inc.», США) с использованием критерия Манна-Уитни и критерия <sup>2</sup>. Оценка эффективности терапии проводилась по результатам динамики изучаемых показателей.

*Результаты.* Из пациентов с раком легкого в результате определения концентрации микробных метаболитов в крови обнаружено значимое снижение уровня метаболитов бифидобактерий у 36 (87,8%) и уровня метаболитов лактобактерий – у 38 (92,6%). Общее снижение метаболической активности микроорганизмов подтверждалось снижением общей микробной нагрузки у 37 (90,2%) включенных в исследование пациентов с раком легкого. Также отмечалось появление в крови метаболитов патогенных микроорганизмов, уровень которых не должен превышать нулевого значения. На фоне дополнительной метаболитической поддержки у 11 (52,3%) пациентов основной группы отмечено повышение уровня метаболитов бифидобактерий в крови. У пациентов контрольной группы не было выявлено повышения этого показателя по сравнению с исходными значениями, у 14 (70,0%) пациентов контрольной группы данный показатель продолжал снижаться. Уровень метаболитов лактобактерий в основной группе снизился к 28-му дню наблюдения у 14 (66,6%) пациентов, в контрольной группе снижение показателя отмечено у всех 20 (100%) пациентов.

*Заключение.* У пациентов с раком легкого на фоне выраженного снижения облигатных и факультативных представителей микробиоты повышается активность патогенной микрофлоры кишечника. Своевременное назначение метаболитических препаратов на фоне курса химиотерапии способствует поддержанию исходного количества облигатных представителей пристеночной микрофлоры кишечника и гармонизации микробиоты желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** газожидкостная хроматографии – масс-спектрометрия микробных маркеров, дисбиоз кишечника, метаболитика, метаболиты микроорганизмов, микробиота кишечника, рак легкого, химиотерапия.

## Введение

Цитостатическая терапия, применяемая для лечения онкологических заболеваний, приводит к повреждению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и нарушению микроэкологии кишечника. Цитостатики являются самостоятельными факторами, способными вызывать нарушения состояния микрофлоры организма, а также изменения свойств ее отдельных представителей. Характер воздействия цитотоксических препаратов, по-видимому, является комплексным и может реализовываться как путем прямого воздействия на клетки микроорганизмов, так и опосредованно через макроорганизм и микроэкологические взаимоотношения. На фоне воздействия на организм химиотерапии возникают признаки дисбактериоза происходит элиминация облигатных анаэробов группы бифидобактерий, лактобактерий и появление на этом фоне потенциально патогенных микроорганизмов, которые не характерны для данной патологии и демонстрируют общие закономерности, по которым происходит нарушение микрофлоры в толстой кишке при воздействии различных повреждающих факторов [2, 8, 9, 10]. Вместе с тем исследования показали, что снижение

микробной обсемененности совпадает по времени с развитием тяжелых воспалений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, обусловленных химиотерапией. Предполагается, что кишечная микрофлора может играть основную роль в развитии обусловленного химиотерапией воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. По мере того как исчезает кишечная микрофлора вследствие воздействия химиопрепаратов на гомеостаз кишечных микробов, снижается уровень защиты энтероцитов против вредного воздействия. Кроме того, исследования показали, что бактерии играют роль в метаболизме определенных химиопрепаратов. Некоторые из этих бактерий могут приводить к образованию активных токсических метаболитов химиотерапевтических препаратов, которые ведут к прогрессированию воспаления [7, 11].

Прогнозирование эффектов цитостатиков в отношении микроорганизмов в клинических ситуациях может быть затруднено множественностью факторов, воздействующих на организм пациента, различиями направленности влияния одних и тех же препаратов на микроорганизмы в зависимости от конкретных условий. Это указывает на необходимость максимально широ-

кого использования мер микробиологического мониторинга у пациентов, получающих рассматриваемые препараты, с целью выявления и коррекции микробиологических нарушений, а также выбора рациональной антибактериальной терапии в случае развития инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессии, вызываемой цитостатиками [6]. Таким образом, еще до начала цитостатической терапии необходимо учитывать все изменения в толстой кишке и проводить превентивную коррекцию возможного повреждения ЖКТ, особенно у лиц, имеющих изменения в гастроинтестинальном тракте в период постановки диагноза онкологического заболевания [2].

Для выявления имеющихся качественных и количественных изменений микрофлоры и своевременной коррекции выявленных нарушений необходима динамическая оценка состояния микробиоты пищеварительного тракта. Сейчас хорошо известно, что в состав микробиоценоза ЖКТ входят 17 семейств, 45 родов, более 500 видов микроорганизмов. Менее известно, что генетики уже выделили более 1000 фенотипов микробных ДНК. Современные методы диагностики нарушений микробного пейзажа дают возможность определить степень выраженности нарушений микрофлоры на разных уровнях желудочно-кишечного тракта с учетом специфики микроорганизмов в зависимости от места их обитания [1, 5]. Метод масс-спектрометрии микробных маркеров позволяет одновременно измерять концентрацию более сотни микробных метаболитов непосредственно в анализируемом материале посредством определения наличия в анализируемой пробе молекулярных признаков микроорганизмов из числа их клеточных липидов – высших жирных кислот, альдегидов, спиртов и стеролов [3, 4].

Оценка состояния органов желудочно-кишечного тракта до начала лечения позволяет выявить сопутствующую патологию и предотвратить или ослабить токсическое воздействие цитостатиков на слизистую оболочку путем назначения препаратов, гармонизирующих кишечный микробиоценоз, с пробиотической целью.

Целью настоящего исследования явилось усовершенствование технологий лечения пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию, на основании использования в составе комплексной терапии метабиотика – комбинированного препарата, содержащего метаболиты *Bacillus subtilis*, пребиотик и сорбент.

#### Материалы и методы

В исследовании участвовал 41 пациент. Больные получали первый цикл первой или второй линии химиотерапии по поводу рака легкого. Возраст пациентов варьировал от 48 до 73 лет (средний возраст 61 год), средняя продолжительность заболевания составляла 12 месяцев. У всех пациентов диагноз «рак легкого» был подтвержден результатами гистологического исследования биоптатов, по частоте встречаемости преобладал центральный плоскоклеточный рак. Курс химиотерапии включал препараты платины, антагонисты фолиевой кислоты, таксаны растительного происхождения и преднизолон в обычных дозах. Продолжительность цикла химиотерапии составляла 3 дня.

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы.

Пациенты основной группы (n = 21) получали на фоне курса химиотерапии метабиотик, содержащий композицию биологически активных метаболитов *Bacillus subtilis* (лизозим, бактериоцины, каталазы), цеолит и гидролизат соевой муки, по схеме: по 2 капсулы 2 раза в день, утром и вечером, во время приема пищи, в течение 28 дней.

Пациенты контрольной группы (n = 20) получали только химиотерапевтические препараты.

Группы исследования не имели значимых различий по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям.

Каждому пациенту до и после лечения было проведено исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии по методу Осипова Г.А. [3].

Оценка эффективности терапии проводилась по результатам динамики изучаемых показателей.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «SPSS Statistics 17.0» (компания «SPSS Inc.», США) с использованием методов непараметрической статистики: критерий Манна-Уитни (сравнение основной группы с контрольной), критерий Вилкоксона (сравнение динамики значений показателей в основной группе по типу «до – после»).

#### Результаты исследования и обсуждение

С помощью метода хроматографии – масс-спектрометрии были определены концентрации метаболитов более чем пятидесяти микроорганизмов, общая микробная нагрузка и уровень эндотоксинов (липополисахаридов) в плазме крови. Диагностически значимыми считались отклонения концентрации определяемого в крови метаболита от нормального значения более чем в 2 раза.

В результате определения концентрации микробных метаболитов у пациентов с раком легкого обнаружено значимое снижение уровня метаболитов бифидобактерий у 36 (87,8%) пациентов и уровня метаболитов лактобактерий – у 38 (92,6%) пациентов. Обращал на себя внимание низкий уровень метаболитов следующих микроорганизмов: *Streptococcus* spp. – у 36 (87,8%) пациентов, *Cl. histolyticum* – у 37 (90,2%), *Lactococcus* – у 36 (87,8%), *Cl. propionicum* – у 38 (92,6%), *Actinomyces* – у 32 (78,0%), *Pseudonocardia* – у 36 (87,8%), *Cl. ramosum* – у 18 (43,9%), *Alcaligenes* – у 19 (46,3%), *Rhodococcus* – у 25 (60,9%), *Staphylococcus intermedius* – у 33 (80,4%), *Cl. difficile* – у 28 (68,2%), *Eubacterium / Cl. coccoides* – у 27 (65,8%), *Staphylococcus* – у 22 (53,6%), *Eubacterium* – у 20 (46,3%), *Streptococcus mutans* – у 18 (43,9%).

Общее снижение метаболической активности микроорганизмов подтверждалось снижением общей микробной нагрузки у 37 (90,2%) включенных в исследование пациентов с раком легкого: при референтных значениях  $33869 \text{ кл/г} \cdot 10^5$  средний уровень общей микробной нагрузки составил  $22497 \text{ кл/г} \cdot 10^5$ .

Также отмечалось появление в крови метаболитов патогенных микроорганизмов, уровень которых не должен превышать нулевое значение, в том числе *Moraxella / Acinetobacter* – у 20 (48,7%) пациентов, *Pseudomonas aeruginosa* – у 7 (17,0%), *Fusobacterium / Haemophilus* – у 27 (63,4%), *Bacteroides fragilis* – у 22 (53,6%), *Cl. perfringens* – у 32 (78,0%).

Средние значения уровней микробных метаболитов пациентов с раком легкого по данным газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии по методу Осипова Г.А. показаны в табл. 1.

После курса приема метабиотика у пациентов основной группы отмечено повышение уровня метаболитов бифидобактерий в крови, в то время как в контрольной группе этот показатель снизился. Уровень метаболитов лактобактерий в равной степени снизился в обеих группах. Общая микробная нагрузка незначительно увеличилась в основной группе и снизилась в контрольной группе. Уровень эндотоксинов снизился в основной группе и не изменился в контрольной группе. Оцениваемые изменения не были статистически значимыми.

Динамика уровней микробных метаболитов в крови представлена в табл. 2.

Таблица 1. Средние значения уровней микробных метаболитов у пациентов с раком легкого по данным газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии по методу Осипова Г.А.

№	Микроорганизм	Референтное значение, кл/г·10 <sup>5</sup>	Среднее значение, кл/г·10 <sup>5</sup> , (n = 41)
1.	<i>Streptococcus spp.</i>	249	146,7
2.	<i>Eubacterium lentum</i> (группа А)	136	255,8
3.	<i>Bacillus cereus</i>	23	5,1
4.	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	0,9
5.	<i>Clostridium histolyticum</i>	24	81,6
6.	<i>Lactococcus</i>	525	374,3
7.	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	49,6
8.	<i>Moraxella/Acinetobacter</i>	0	3,2
9.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1,5
10.	<i>Propionibacterium</i>	0	1,2
11.	<i>Bacillus megaterium</i>	0	0,0
12.	<i>Clostridium propionicum</i>	111	4,4
13.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0,0
14.	<i>Bacteroides hypermegas</i>	0	0,0
15.	<i>Actinomyces</i>	22	28,6
16.	<i>Pseudonocardia</i>	11	16,6
17.	<i>Streptomyces</i>	62	87,6
18.	<i>Clostridium ramosum</i>	2000	2529,9
19.	<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	0	2,6
20.	<i>Alcaligenes</i>	23	28,8
21.	Пепер	0	0,0
22.	<i>Flavobacterium</i>	0	0,9
23.	<i>Rhodococcus</i>	69	79,2
24.	<i>Staphylococcus intermedius</i>	756	528,0
25.	<i>Porphyromonas</i>	0	0,1
26.	<i>Corineform CDC-group XX</i>	181	147,6
27.	<i>Lactobacillus</i>	6613	3136
28.	<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	3,8
29.	<i>Candida</i>	327	322,3
30.	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	0	7,6
31.	<i>Eubacterium moniliforme sbsp</i>	0	0,0
32.	<i>Cl.difficile</i>	313	246,3
33.	<i>Actinomadura</i>	0	0,0
34.	<i>Prevotella</i>	31	44,2
35.	<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	6912	5863
36.	<i>Bacteroides fragilis</i>	0	5,0
37.	<i>Staphylococcus</i>	120	106,9
38.	<i>Bifidobacterium</i>	5067	3073
39.	<i>Helicobacter pylori, h18</i>	6	13,4
40.	<i>Clostridium perfringens</i>	10	176,7
41.	<i>Enterococcus</i>	80	27,9
42.	<i>Eubacterium</i>	36	624,4
43.	<i>Propionibacterium freundenreihii / Cl. subterminale</i>	1582	1485
44.	<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	276	507,3
45.	<i>Herpes</i>	276	148,6
46.	Микр грибы, кампестерол	310	289,7
47.	<i>Nocardia asteroides</i>	529	407,1

48.	Цитомегаловирус	447	365,5
49.	Микр грибы, ситостерол	384	411,8
50.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	0,0
51.	<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	654	641,2
52.	<i>Bacteroides ruminicola</i>	9	5,0
53.	<i>Clostridium coccoides</i>	37	580,6
54.	<i>Butyrivibrio/Cl. fimetorum</i>	133	57,5
55.	<i>Actinomyces viscosus</i>	476	546,3
56.	<i>Propionibacterium jensenii</i>	249	84,6
57.	<i>Chlamidia trachomatis</i>	0	29,2
58.	Общая микробная нагрузка	33869	22497,4
59.	Плазмалоген (по 16а)	50	29,5
60.	Эндотоксин (ЛПС)	0,5	0,7

Таблица 2. Динамика средних значений уровней микробных метаболитов по данным газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии по методу Осипова Г.А.

Метаболиты	День	Уровень, кл/г·10 <sup>5</sup>		Метаболиты	День	Уровень, кл/г·10 <sup>5</sup>	
		Группа 1	Группа 2			Группа 1	Группа 2
<i>Streptococcus</i> (оральные)	1-й	97,9	228,1	<i>Eubacterium moniliforme sbsp</i>	1-й	0,0	0,0
	28-й	576,5	99,9		28-й	0,0	0,0
<i>Eubacterium lentum</i> (группа А)	1-й	251,9	262,3	<i>Cl. difficile</i>	1-й	221,3	288,1
	28-й	193,3	233,2		28-й	217,8	255,5
<i>Bacillus cereus</i>	1-й	8,2	0,0	<i>Actinomadura</i>	1-й	0,0	0,0
	28-й	0,0	0,2		28-й	2,0	0,0
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1-й	1,4	0,0	<i>Prevotella</i>	1-й	40,4	50,6
	28-й	0,0	0,0		28-й	34,1	50,8
<i>Cl. histolyticum</i>	1-й	119,9	17,8	<i>Eubacterium / Cl. coccoides</i>	1-й	4778,8	7669,0
	28-й	1,2	0,0		28-й	5739,5	6562,9
<i>Lactococcus</i>	1-й	391,8	345,1	<i>Bacteroides fragilis</i>	1-й	6,6	2,4
	28-й	410,4	355,2		28-й	2,9	7,4
<i>Peptostrepto-coccus anaerobius</i>	1-й	54,1	42,0	<i>Staphylo-coccus</i>	1-й	92,0	131,7
	28-й	46,8	49,9		28-й	83,1	105,8
<i>Moraxella / Acinetobacter</i>	1-й	3,4	2,8	<i>Bifido-bacterium</i>	1-й	2528,7	3981,3
	28-й	5,0	1,4		28-й	2760,6	3800,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-й	2,1	0,6	<i>Helicobacter pylori, h18</i>	1-й	10,2	18,6
	28-й	0,7	0,0		28-й	7,8	14,6
<i>Propioni-bacterium</i>	1-й	1,9	0,0	<i>Clostridium perfringens</i>	1-й	260,2	37,6
	28-й	0,2	0,0		28-й	58,4	68,8
<i>Bacillus megaterium</i>	1-й	0,0	0,0	<i>Enterococcus</i>	1-й	29,2	25,6
	28-й	0,0	0,0		28-й	83,8	37,4
<i>Clostridium propionicum</i>	1-й	64,7	2,6	<i>Eubacterium</i>	1-й	922,5	127,6
	28-й	3,4	0,3		28-й	252,5	256,3
<i>Stenotrophomo-nas maltophilia</i>	1-й	0,0	0,0	<i>Propionibacterium spp. (P. freudenreichii)</i>	1-й	1217,6	1930,0
	28-й	0,0	0,0		28-й	1244,2	1807,7
<i>Bacteroides hypermegas</i>	1-й	0,0	0,0	<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	1-й	367,8	739,8
	28-й	0,6	0,0		28-й	300,3	450,2

<i>Actinomyces</i>	1-й	30,9	24,8	<i>Herpes</i>	1-й	132,3	175,8
	28-й	12,3	10,9		28-й	90,2	118,3
<i>Pseudonocardia</i>	1-й	16,2	17,3	Микр. грибы, кампестерол	1-й	280,6	304,7
	28-й	2,5	2,8		28-й	308,4	278,2
<i>Streptomyces</i>	1-й	82,7	95,8	<i>Nocardia asteroides</i>	1-й	382,5	448,2
	28-й	77,6	101,0		28-й	381,2	377,8
<i>Cl. ramosum</i>	1-й	2664,8	2304,9	Цитомегало-вирус	1-й	266,6	530,4
	28-й	2157,2	1819,5		28-й	88,8	419,0
<i>Fusobacterium / Haemophilus</i>	1-й	2,9	2,3	Микр. грибы, сито- стерол	1-й	409,6	415,7
	28-й	2,9	2,7		28-й	387,0	699,2
<i>Alcaligenes</i>	1-й	25,1	35,0	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1-й	0,0	0,0
	28-й	31,0	32,5		28-й	7,2	0,0
<i>Penep</i>	1-й	0,0	0,0	<i>Streptococcus / Ruminococcus</i>	1-й	593,5	720,8
	28-й	0,0	0,0		28-й	612,8	717,2
<i>Flavobacterium</i>	1-й	0,0	2,3	<i>Bacteroides ruminicola</i>	1-й	6,1	3,1
	28-й	0,5	1,0		28-й	3,6	2,0
<i>Rhodococcus</i>	1-й	78,2	80,8	<i>Cl. coccoides</i>	1-й	618,2	517,8
	28-й	50,1	50,8		28-й	836,5	415,8
<i>Staphylococcus intermedius</i>	1-й	581,9	438,2	<i>Butyrivibrio / Cl. fimetarium</i>	1-й	37,5	90,9
	28-й	438,8	432,9		28-й	36,7	22,8
<i>Porphyromonas</i>	1-й	0,1	0,0	<i>Acinomyces viscosus</i>	1-й	491,7	637,3
	28-й	0,1	0,0		28-й	446,6	530,1
<i>Corineform CDC-group XX</i>	1-й	141,4	157,8	<i>Propioni-bacterium jensenii</i>	1-й	83,7	86,1
	28-й	125,0	138,9		28-й	49,4	20,5
<i>Lactobacillus</i>	1-й	3045,0	3287,6	<i>Chlamidia trachomatis</i>	1-й	46,7	0,0
	28-й	2509,0	2633,2		28-й	0,0	0,0
<i>Campylobacter mucosalis</i>	1-й	6,0	0,0	Общая микробная на- грузка	1-й	19994	26669
	28-й	13,2	0,0		28-й	20949	23325
<i>Mycobacterium / Candida</i>	1-й	295,1	367,8	Плазмалоген	1-й	26,3	34,9
	28-й	255,7	299,2		28-й	28,2	33,0
сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	1-й	0,0	20,4	Эндотоксин	1-й	0,7	0,8
	28-й				28-й		

### Заключение

Таким образом, данные, полученные с помощью метода хроматографии – масс-спектрометрии микробных маркеров свидетельствуют о значительном снижении количества облигатных и факультативных представителей микрофлоры кишечника у пациентов с раком легкого. При этом имеет место выраженный микробиологический дисбаланс интестинального биотопа: на фоне выраженного снижения облигатных и факультативных представителей микробиоты повышается активность патогенной микрофлоры кишечника.

Своевременное назначение препаратов, гармонизирующих кишечный биоценоз, пациентам с раком легкого на фоне курса иммуносупрессивной терапии способствует поддержанию уровня исходного количества облигатных микроорганизмов, повышает рост числа бифидобактерий в кишечнике и позволяет предупредить развитие неблагоприятных изменений качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки.

### *Changes in intestinal microbiota in patients with lung cancer on chemotherapy by microbial metabolites detection in the blood based on gas-liquid chromatography-mass spectrometry* **Serkova M.**

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia*

### Abstract

*Chemotherapy and radiation therapy, used in patients with oncological diseases, leads to damage of a mucous membrane of gastrointestinal tract, as well as to a violation of the intestinal microbiocenosis. The article presents the changes microbiocenosis of intestines in patients with lung cancer, chemotherapy, the nature of the influence appointed in the schemes of the treatment of lung cancer anticancer drugs on the state of the intestinal microflora, and the improvement of technologies of treatment of patients with the lung cancer receiving chemotherapy on the basis of using with the complex therapy of the metabiotics.*

**Materials and methods:** 41 patients with the lung cancer receiving the first and second line of the first cycle of chemotherapy were included. The age of patients varied from 48 to 73 years, the average duration of the disease was 1 year. Patients of the main group (n=21) received the metabiotic together with the chemotherapy course. Patients of control group (n=20) received only chemotherapeutic preparations. All patients were observed before and after treatment the research of metabolites of intestinal microorganisms in blood by the method of the gas-liquid chromatography – mass-spectrometry by G.A. Osipov's method. The efficiency of metabiotic therapy was evaluated by results of studied indicators dynamics.

**Results:** Intestinal microflora violations – decreased quantity of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and increased quantity of different pathogenic microorganisms. It was noted decreased rate improvement of intestinal microflora composition after the treatment course by the metabiotic.

**Conclusion:** Using of metabiotic medicines with the chemotherapy in lung cancer patients is promising to prevent deterioration of the gut microflora.

**Keywords:** gas-liquid chromatography–mass spectrometry of microbial markers, chemotherapy, intestinal dysbiosis, intestinal microbiota, lung cancer, metabiotics, microbial metabolites.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В.П. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника: информационное письмо / В. П. Иванов // Санкт-Петербург. – 2002. – С. 31.
2. Ефремова Н.В., Солдатова Г.С., Виноградов С.П. и др. Клиническая и микробиологическая характеристики поражения толстой кишки у больных лимфомами в ранний и отдаленный периоды клинико-гематологической ремиссии // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 2. – С. 41–47.
3. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах / Г.А. Осипов // Химический анализ в медицинской диагностике. – М.: Наука, 2010. – С. 293–368.
4. Осипов Г.А., Федосова Н.Ф., Лядов К.В. Количественный in situ микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии – масс спектрометрии / Г.А. Осипов, Н.Ф. Федосова, К.В. Лядов // Здоровоохранение и медицинские технологии. – 2007. – № 5. – С. 20–23.
5. ОСТ 91500. 11. 004-2003 (приложение). Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утвержден приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003. – № 231. – 82 с.
6. Шумов Л.Н. Влияние цитостатиков на биологические свойства условно патогенных бактерий микрофлоры кишечника в эксперименте: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – М., 2010. – 166 с.
7. Kinross J., von Roon A.C., Penney N. et al. The gut microbiota as a target for improved surgical outcome and improved patient care // Curr. Pharm. Des. – 2009. – Vol. 15, No. 13. – P. 1537–1545.
8. Lomnytska M.I., Volodko N.A., Souchelnytskyi S. et al. Influence of IFN- $\alpha$  2b, TGF- $\beta$ 3i and some chemotherapeutic agents on the proliferation of endothelial ctlls // Experimental oncology. – 2003. – Vol. 25, No. 4. – P. 252–255.
9. Mack D.R., Ahrne S., Hyde L. et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 827–833.
10. Man A.L., Lodi F., Bertelli E. et al. Macrophage migration inhibitory factor plays a role in the regulation of microfold (M) cell-mediated transport in the gut // J. Immunol. – 2008. – Vol. 181. – P. 5673–5680.
11. van Vliet M.J., Harmsen H.J., de Bont E.S., Tissing W.J. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis // PLoS Pathog. – 2010. – Vol. 6., No. 5. – e1000879.