

Гастроэнтерология Санкт-Петербурга

Научно-практический
журнал



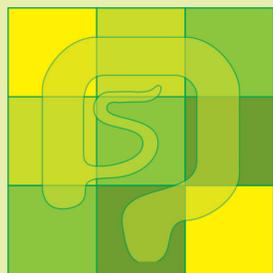
Гастроэнтерология

Гепатология

Колопроктология

Фармакотерапия

Питание



Флоролакт®

Пребиотический комплекс

Нормализация деятельности кишечника и коррекция дисбактериоза
желудочно-кишечного тракта

**Флоролакт® – идеальная композиция ди-, олиго- и полисахаридов
с пребиотическими свойствами**

- Флоролакт® – пребиотический комплекс из трех типов растворимых пищевых волокон для сбалансированного и комплексного действия на протяжении всей толстой кишки
- Повышение эффективности за счет синергического действия сахаридов с разной длиной цепи: максимальная эффективность при минимальных побочных эффектах
- Эффективное восстановление собственной микрофлоры кишечника
- Нормализация моторики кишечника с хорошей переносимостью

На сайте FLOROLACT.RU:

- состав препарата
- области его применения и механизм действия
- способы применения
- современное представление о микрофлоре человека и ее функциях
- эффективные способы лечения запоров
- научные публикации
- опыт применения препарата



Свидетельство о государственной регистрации
№ RU.77.99.88.003.E.005270.04.15

БАД, не является лекарством



№ 3 / 2017

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 (д.м.н., проф., Алматы)
А.Ю. Барановский (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
Р.Р. Бектаева (д.м.н., проф., Астана)
С.В. Васильев (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
В.Ю. Голофеевский (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
В.Б. Гриневич (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
Н.Б. Губергриц (д.м.н., проф., Одесса)
М.П. Захараш (д.м.н., проф., Киев)
С.С. Козлов (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
Е.А. Корниенко (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
Л.Б. Лазебник (д.м.н., проф., Москва)
Ю.В. Лобзин (д.м.н., проф., акад. РАН, Санкт-Петербург)
В.А. Максимов (д.м.н., проф., Москва)
С.И. Пиманов (д.м.н., проф., Витебск)
Ю. Покротниекс (д.м.н., проф., Рига)
В.Г. Радченко (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
М.Н. Рустамов (к.м.н., доц., Минск)
В.И. Симаненков (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
А.И. Хавкин (д.м.н., проф., Москва)
Н.В. Харченко (д.м.н., проф., Киев)

Редколлегия:

А. Деровс (д.м.н., доц., Рига)
С.М. Захаренко (к.м.н., доц., Санкт-Петербург)
И.А. Карпов (д.м.н., проф., Минск)
Э.В. Комличенко (д.м.н., Санкт-Петербург)
П.В. Селиверстов (к.м.н., доц., Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь:

О.Г. Орлова

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
www.gastroforum.ru

Распространение:

Индекс издания в Объединенном каталоге
«Пресса России» – П3871.

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным меж-
региональным 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. Издаётся с 1998 года.

Ранее выходил под названием «Гастробуллетень».

Издание включено в базу данных РИНЦ.

На 1-й с. обл.: Павел Еськов. Осень в Екатерининском саду.
2014. Холст, масло, 90 × 160 см.

Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов.
Все рекламируемые товары и услуги должны иметь соот-
ветствующие 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», 2017



Содержание

<i>Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В., Скворцова Т.А.</i> Структурно-функциональные нарушения печени при врождённых холестатических болезнях у детей	3
<i>Налетов А.В., Налетов С.В., Баранова А.С., Выюнченко Ю.С.</i> Повышение комплаентности — важный шаг в эффективной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.....	12
<i>Дуданова О. П., Шиловская А. А., Курбатова И. В.</i> Маркеры печеночно-клеточного повреждения и воспаления при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени	16
<i>Хлынова О.В., Шишкина Е.А., Туев А.В.</i> Практическая значимость оценки суточного профиля артериального давления у лиц с артериальной гипертензией в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями	21
<i>Аронова Е.Б., Коломина Е.О., Дмитриенко М.А., Сварваль А.В., Рощина Н.Г., Кунилова Е.С., Антипова М.В., Зарубова И.А.</i> Быстрый уреазный ХЕЛПИЛ-тест: от моделирования к клинической практике.....	25
<i>Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А.</i> Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> и железодефицитная анемия с артериальной гипертензией в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями.....	30
<i>Рустамов М.Н.</i> Влияние питьевых минеральных вод на секреторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов хроническим гастритом. Оптимизация питьевого режима.....	37
<i>Васильев О.Д., Косякова К.Г., Цунченко О.Е., Орлова О.Г.</i> Ростковые трубки <i>Candida albicans</i> как количественный показатель вирулентности штаммов.....	45

№ 3 / 2017

Гастроэнтерология Санкт-Петербурга

Научно-практический журнал

Chairman of the Editorial Board:

E.I. Tkachenko

Vice-President of the Gastroenterological
Scientific Society of Russia,
Chief Gastroenterologist of St. Petersburg Health
Committee, Honored Science Worker of Russia,
Dr. med. habil., Prof

Editorial Review Board:

M.Sh. Abdullayev (Dr. med. habil., Prof., Almaty)
A.Yu. Baranovskiy (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
R.R. Bektaeva (Dr. med. habil., Prof., Astana)
S.V. Vasilyev (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
V.Yu. Golofeevskiy (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
V.B. Grinevich (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
N.B. Gubergits (Dr. med. habil., Prof., Odessa)
M.P. Zakharash (Dr. med. habil., Prof., Kiev)
S.S. Kozlov (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
E.A. Kornienko (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
L.B. Lazebnik (Dr. med. habil., Prof., Moscow)
Yu.V. Lobzin (Dr. med. habil., Prof.,
Acad. of RAS, St. Petersburg)
V.A. Maksimov (Dr. med. habil., Prof., Moscow)
S.I. Pimanov (Dr. med. habil., Prof., Vitebsk)
J. Pokrotnieks (Dr. med., Prof., Riga)
V.G. Radchenko (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
M.N. Rustamov (Dr., Assoc. Prof., Minsk)
V.I. Simanenkov (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
A.I. Khavkin (Dr. med. habil., Prof., Moscow)
N.V. Kharchenko (Dr. med. habil., Prof., Kiev)

Editorial Board:

A. Derovs (Dr. med., Assoc. Prof., Riga)
S.M. Zakharenko (Dr., Assoc. Prof., St. Petersburg)
I.A. Karpov (Dr. med. habil., Prof., Minsk)
E.V. Komlichenko (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
P.V. Seliverstov (Dr., Assoc. Prof., St. Petersburg)

Executive Secretary:

O.G. Orlova (Ph.D., St. Petersburg)

Editor-in-Chief:

S.I. Sitkin (Dr. med., St. Petersburg)

Editorial Office:

Gastro Ltd.
Pionerskaya St., 30B, office 202
St. Petersburg, 197110, Russia
Telephone: +7 (812) 644-53-44
E-mail: gastro@peterlink.ru
www.gastrojournal.ru
www.gastroforum.ru

© Gastro Ltd., 2017



Содержание

<i>Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikitin A.V., Skvortsova T.A.</i> Structural and functional disorders of the liver in congenital cholestatic diseases in children	3
<i>Nalyotov A.V., Nalyotov S.V., Barinova A.S., Vunichenko Yu.S.</i> The compliance improving is the important step in effective therapy of gastrointestinal tract diseases	12
<i>Dudanova O.P., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V.</i> Markers of hepatocellular injury and inflammation in early form of nonalcoholic fatty liver disease	16
<i>Khlynova O.V., Shishkina E.A., Tuev A.V.</i> The practical significance of the circadian arterial blood pressure profile evaluation in patients with arterial hypertension and acid-related diseases	21
<i>Aronova E.B., Kolomin E.O., Dmitrienko M.A., Svarval A.V., Roshchina N.G., Kuniylova E.S., Antipova M.V., Zarubova I.A.</i> Rapid urease HELPI® test: from modeling to clinical practice	25
<i>Uspenskiy Y.P., Baryshnikova N.V., Fominykh Y.A.</i> <i>Helicobacter pylori</i> infection and iron-deficiency anemia	30
<i>Rustamov M.N.</i> Impact of drinking mineral water on the secretory function of stomach and duodenum in patients with chronic gastritis. Optimization of drinking regimen	37
<i>Vasilyev O.D., Kosyakova K.G., Punchenko O.E., Orlova O.G.</i> <i>Candida albicans</i> "germ tubes" formation as quantitative indicator of virulence of the strains	45

УДК 616.36-004

Поступила 05.03.2017

Структурно-функциональные нарушения печени при врожденных холестатических болезнях у детей

Г.В. Вольнец¹, А.И. Хавкин¹, А.В. Никитин², Т.А. Скворцова²¹ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ²ННПЦЗД, Москва, Россия

Определение степени нарушения структуры и функции печени в настоящее время является довольно сложной и дискуссионной проблемой, так как печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. Поэтому при оценке степени нарушения функции печени была выделена ее роль в обмене белков, жиров и углеводов. Осуществление важнейшей функции печени – детоксикационной – также происходит в результате метаболизма белков, жиров и углеводов [1–3].

Существующие шкалы Child – Trucotte – Pugh (СТР), Model of End-Stage Liver Disease (MELD) и Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) либо отражают функции печени частично (СТР), либо предназначены для определения трехмесячного прогноза выживаемости пациента для установления показаний к срочной трансплантации печени (MELD и PELD) [4–11].

Заболевания печени могут сопровождаться различными вариантами изменений биохимических показателей, используемых при оценке степени нарушения функции печени в обмене белков, жиров и углеводов, влияние сочетанности изменений которых нередко трудно учесть. В качестве вспомогательного инструмента была разработана балльная система определения степени нарушения функции печени, которая позволяет с помощью цифрового выражения совокупности изменений биохимических показателей, отражающих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов, объективно оценивать степень нарушения ее функции при различных болезнях [12, 13, 14]. Было установлено, что стойкое снижение функции печени на 40,0% и более является показанием к проведению плановой трансплантации печени у детей, а стойкое снижение ее функции на 65,0% и более расценивается как жизнеугрожающее и требует проведения срочной трансплантации печени.

Биохимические показатели, используемые в разработанной системе определения степени нарушения функции печени, не зависят от возраста пациента, и система может применяться на любом этапе обследования и лечения пациентов.

Проблемой общественного здравоохранения является высокая смертность от терминальной стадии цирроза печени (ЦП). Так, например, в США ЦП находится на 12 месте причин смерти у взрослых пациентов [15, 16]. У пациентов с ЦП прогноз заболевания зависит от его этиологии. Так, например, у детей хроническая HCV-инфекция редко сопровождается формированием ЦП [17, 18]. При хроническом гепатите С (ХГС) у 10%–20% взрослых пациентов развивается цирроз в течение 20–30 лет от начала заболевания [19, 20]. При аутоиммунном гепатите (АИГ) 50%–80% детей имеют сформировавшийся ЦП уже на момент верификации диагноза. У 10% детей заболевание манифестирует с клиники осложнений ЦП (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), асцит) [21]. ЦП при болезни Вильсона (БВ) у детей на момент постановки диагноза выявляется в 43,6% случаев [22].

Известно, что наиболее значимо влияют на нарушение функции печени выраженность фиброза и гистологическая активность (индекс гистологической активности – ИГА) [13]. Развитие современной медицины позволяет использовать для диагностики поражения того или иного органа лучевые методы визуализации: магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), ультразвуковую фиброэластометрию и определить такие косвенные признаки портальной гипертензии, как диаметр ствола селезеночной и воротной вен, размер селезенки, наличие артериовенозных шунтов. Однако при оценке степени нарушения структуры печени для определения выраженности фиброза необходимо использовать показатели как фиброэластометрии, так и морфологического исследования [24].

Одним из осложнений ЦП является формирование портальной гипертензии, которая приводит к варикозному расширению вен пищевода (ВРВП), выявляющейся у 60% пациентов с ЦП [25, 26]. Определить степень выраженности ВРВП можно при проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). Структурная характеристика ВРВП осуществляется отдельно по цвету, размеру, форме, протяженности и сужению просвета органа [27]. Косвенно степень выраженности портальной гипертензии можно оценить при УЗИ: по изменениям длины селезенки, диаметра ствола селезеночной и воротной вен [28].

С учетом того, что заболевания печени могут сопровождаться изменениями различных параметров, используемых при оценке структуры печени, была разработана балльная система оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии, которая позволяет с помощью цифрового выражения совокупности изменений показателей, отражающих нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии, объективно оценивать степень нарушения структуры при различных хронических болезнях печени у детей [24].

Предшественниками ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых являются многие болезни гепатобилиарной системы у детей.

Большинство врожденных холестатических болезней – генетически детерминированные, и относятся к редким. Так, частота встречаемости прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (ПСВПХ) составляет 1:100000 [29]. Распространенность синдрома Алажилля составляет от 1:70000 до 1:100000 живорожденных детей [30, 31, 32], а наследственной тирозинемии 1 типа (НТ1) колеблется в различных популяциях населения в мире от 1:100000 до 1:120000 новорожденных [33, 34]. Билиарная атрезия встречается с частотой 1:10000 [35].

В исходе врожденных холестатических болезней у детей, как правило, развивается цирроз [36, 37], единственным радикальным методом лечения терминальной стадии которого является трансплантация печени. Однако при раннем выявлении холестатических заболеваний и своевременном начале специфич-

Интервалы значений эластичности печени, соответствующие стадиям фиброза по шкале Metavir [45]

Стадия фиброза печени по Metavir	Интервал значений эластичности ткани печени (кПа)
F0	1,5–5,8
F1	5,9–7,2
F2	7,3–9,5
F3	9,6–12,5
F4	Более 12,5

ческого лечения во многих случаях цирротическая трансформация ткани печени происходит значительно медленнее [37], необходимость трансплантации печени может быть отсрочена или даже исключена. Пациенты могут вести обычный образ жизни и быть активными членами общества. В случаях, когда предотвратить цирротическую трансформацию печени не удастся и имеет место прогрессирование болезни, необходимо проводить трансплантацию печени. Однако цирроз печени имеет несколько стадий развития [38, 39, 40], поэтому важно определить, когда показана трансплантация печени, срочным или плановым должно быть ее проведение. Для определения показаний к трансплантации печени и сроков ее проведения используются различные шкалы [41, 42]. Прогресс в области трансплантации печени открыл новые возможности для оказания помощи при тех болезнях, которые ранее лишь частично поддавались лечению. Это и ПСВПХ [43], и синдром Алажилля (СА) [37, 44].

Объем и методы исследования

За период с 2006 по 2015 гг. под наблюдением в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России; зав. отделением – д.м.н., проф. А.С. Потапов), отделении хирургии и реанимации новорожденных детей с операционным блоком ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (зав. отделением – д.м.н., проф. Ю.И. Кучеров), отделении неотложной и плановой хирургии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (зав. отделением – к.м.н., врач высшей категории Е.Ю. Дьяконова) находился 81 ребенок в возрасте от 1 месяца до 16 лет (средний возраст 5 лет 2 месяца ± 6 месяцев): 57 мальчиков (средний возраст 4 года ± 8 месяцев), 38 девочек (средний возраст 5 лет 2 месяца ± 10 месяцев). Из них:

- 20 детей (14 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 1 мес до 1 года (средний возраст (6,0 ± 1,5) мес) с билиарной атрезией (БА) – сплошное исследование пациентов, поступивших в ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России;

- 17 детей в возрасте от 5 месяцев до 12 лет (средний возраст 12 лет 3 месяца ± 6 месяцев) – 8 мальчиков и 9 девочек – с наследственной тирозинемией 1 типа (НТ1). Из них 5 пациентов (29,4%) с НТ1 А типа и 12 пациентов (70,6%) с НТ1 Б типа, – сплошное исследование пациентов, поступивших в ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России;

- 23 ребенка (17 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 1 мес до 4 лет 9 мес (средний возраст (13,0 ± 3,5) мес) с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом (ПСВПХ) – сплошное исследование пациентов, поступивших в ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России;

- 21 ребенок (10 мальчиков и 11 девочек) в возрасте от 1 мес до 14 лет 5 мес (средний возраст (5 ± 1) год) с синдромом Алажилля (СА) – сплошное исследование пациентов, поступивших в ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России.

Всем детям в централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (зав. лабораторией д.м.н. Е.Л. Семикина) проводился клинический и биохимический анализ крови, в котором определялись АЛТ, АСТ, мочевины, аммиак, альбумин, церулоплазмин, трансферрин, холестерин, билирубин общий и прямой, глюкоза, лактат, ГГТП, ЩФ.

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости в отделении ультразвуковой диагностики ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (руководитель – к.м.н., Г.В. Ревуненков) на аппарате Logiq-9 (GE HC, США) датчиками 5–14 МГц. УЗИ проводилось по общепринятой методике с измерением верхне-нижних размеров правой и левой долей печени, визуализации контура печени и струк-

туры печеночной паренхимы; структуры желчных протоков; продольного и поперечного размеров селезенки; длины, диаметра, просвета желчного пузыря; диаметров воротной и селезеночной вен [11].

Для определения степени выраженности фиброза печени проводилась фиброэластометрия и/или морфологическое исследование ткани печени. Полученный результат (табл. 1) оценивался в килопаскалях, что позволяло выделить степень выраженности фиброза от F₀ (отсутствие фиброза) до F₄ (цирроз печени) по шкале Metavir [45].

Увеличение диаметра воротной и селезеночной вены оценивали в процентах от максимально допустимой нормы [11]. Размер селезенки оценивали по ее длине, увеличение ее размера – в процентах от максимально допустимой нормы длины [11].

21 пациенту проводилась диагностическая пункционная биопсия и морфологическое исследование ткани печени. Морфологическое исследование биоптатов выполнялось на кафедре патологической анатомии и клинической патологической анатомии № 2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель – д.м.н., проф. Е.Л. Туманова). Оценка стадии фиброза при морфологическом исследовании биоптата печени проводилась по методу R.G. Knodell в модификации V. Desmet и соавторов, при этом степень фиброза оценивалась в зависимости от его выраженности по пятибалльной шкале от 0 до 4 баллов [46].

Диагнозы БА, ПСВПХ, НТ1 и СА устанавливались на основании данных клинико-диагностических исследований и при необходимости подтверждались результатами молекулярно-генетического исследования.

Всем детям проводилось определение степени нарушения функции печени на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) в соответствии с балльной системой, разработанной и запатентованной (патент РФ № 2473904 от 10.05.2011) в ФГБНУ НЦЗД, (табл. 4) [12]. Всем детям проводилось определение степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии на основе МКФ с помощью балльной системы (патент РФ № 2561836 от 05.08.2015) [5, 3, 9] [14].

Статистическая обработка данных была проведена в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных SPSS Statistic (version 20) и StatSoft Statistica (версия 6,0). Количественные переменные описывались числом пациентов (n). Использовались непараметрические методы статистики. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ диагностической значимости клинико-лабораторных показателей в дебюте заболевания в зависимости от возраста при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли с помощью многофакторного статистического анализа и построения ROC-кривых. Количественная интерпретация ROC-анализа оценивалась по показателю AUC (area under curve) – численное зна-

чение клинической значимости диагностического теста. По экспертной шкале для значений АУС показатель в пределах 0,5–0,6 свидетельствует о неудовлетворительном качестве диагностического теста, в пределах 0,6–0,7 – о среднем его качестве, в пределах 0,7–0,8 – о хорошем качестве, в пределах 0,8–0,9 – очень хорошем, 0,9–1,0 – отличном качестве диагностического теста. Информативность показателя оценивалась по величине площади под кривой и считалась достоверной при АУС > 0,6.

Результаты исследования

У детей с ПСВПХ при поступлении в отделение функция печени была снижена на (35,7 ± 3,2)% (рис. 1). При этом у 4 пациентов степень нарушения функции печени соответствовала тяжелой и составила (55,5 ± 3,2)%. Этим детям была показана плановая трансплантация печени, и они в дальнейшем находились под наблюдением трансплантологов. У 1 ребенка функция печени была снижена на 62,0%, что соответствовало тяжелым нарушениям и являлось показанием к проведению

трансплантации печени в экстренном порядке, которая и была ему проведена. У 11 больных степень нарушения функции печени соответствовала умеренной и составила (35,6 ± 2,3)%, что согласно проведенным ранее исследованиям и рекомендациям МКФ соответствует умеренной и не является показанием к трансплантации печени [3, 5, 9]. У 5 больных степень нарушения функции печени соответствовала незначительной и составила (20,2 ± 1,6)%. Однако, учитывая специфику заболевания, которая сопровождается высоким риском формирования гепатоцеллюлярной карциномы, эти пациенты также находятся под наблюдением трансплантологов.

Примечание. На рис. 1–5 приведены ящичковые диаграммы: прямоугольник ограничивает 50% центральных значений распределения, «усы» охватывают наблюдения в пределах 1,5 межквартильных размахов от границ ящика, черные точки – кандидаты на статистические выбросы, выходящие за рамки 1,5 межквартильных размахов. Горизонтальная черта внутри прямоугольника – медиана.

Таблица 2

Балльная система оценки степени нарушения функции печени у детей

Показатели	Единицы измерения	Отсутствие нарушений (снижение функции на 0–4%)	Баллы	Незначительные нарушения (снижение функции на 5–24%)	Баллы	Умеренные нарушения (снижение функции на 25–49%)	Баллы
Глюкоза натощак	ммоль/л	не менее 4,48	4	3,58–4,47	3	2,40–3,57	2
Лактат	мЭкв/л	не более 1,56	4	1,57–1,86	3	1,87–2,24	2
Альбумин	г/л	не менее 42,3	4	37,1–42,2	3	31,9–37,0	2
Церулоплазмин	мг/дл	не менее 20,0	4	16,7–19,9	3	13,3–16,6	2
Фибриноген	г/л	не менее 3,04	4	2,50–3,03	3	1,98–2,49	2
Протромбин по Квику	%	не менее 95,7	4	90,7–95,6	3	58,5–90,6	2
Трансферрин	мг/дл	не менее 244	4	202–243	3	176–201	2
АЛТ	МЕ/л	не более 17,2	4	17,3–83,9	3	84,0–150,6	2
АСТ	МЕ/л	не менее 28,6	4	28,7–112,3	3	112,4–196,0	2
Коэффициент де Ритиса	АСТ/АЛТ	1,73–1,83	4	1,31–1,72 или 1,84–2,27	3	0,88–1,30 или 2,28–2,73	2
Аммиак (ионы аммония)	мЭкв/л	не более 32,0	4	32,1–39,7	3	39,8–47,7	2
Мочевина	ммоль/л	не менее 3,7	4	3,2–3,6	3	2,7–3,1	2
Билирубин общий	мкмоль/л	не более 14,0	4	14,1–76,5	3	76,6–139,9	2
Холестерин	ммоль/л	не менее 4,0	4	3,3–3,9	3	2,7–3,2	2

Таблица 2 – продолжение

Показатели	Единицы измерения	Тяжелые нарушения (снижение функции на 50–95%)	Баллы	Абсолютные нарушения (снижение функции на 95–100%)	Баллы
Глюкоза натощак	ммоль/л	1,45–2,39	1	не более 1,44	0
Лактат	мЭкв/л	2,25–2,93	1	не менее 2,94	0
Альбумин	г/л	26,7–31,8	1	не более 26,6	0
Церулоплазмин	мг/дл	10,0–13,2	1	не более 9,9	0
Фибриноген	г/л	1,45–1,97	1	не более 1,44	0
Протромбин по Квику	%	26,4–58,4	1	не более 26,3	0
Трансферрин	мг/дл	150–175	1	не более 149	0
АЛТ	МЕ/л	150,7–217,3	1	не менее 217,4	0
АСТ	МЕ/л	196,1–279,7	1	не менее 279,8	0
Коэффициент де Ритиса	АСТ/АЛТ	0,09–0,87 или 2,74–3,57	1	не более 0,08 или не менее 3,58	0
Аммиак (ионы аммония)	мЭкв/л	47,8–62,4	1	не менее 62,5	0
Мочевина	ммоль/л	2,2–2,6	1	не более 2,1	0
Билирубин общий	мкмоль/л	140,0–201,9	1	не менее 202	0
Холестерин	ммоль/л	2,0–2,6	1	не более 1,9	0

Максимально возможное количество баллов: 56.

Балльная система оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии

Показатели	Отсутствие нарушений (нарушение структуры на 0–4%)	Баллы	Незначительные нарушения (нарушение структуры на 5–24%)	Баллы	Умеренные нарушения (нарушение структуры на 25–49%)	Баллы
Диаметр воротной вены, % от максимально допустимой нормы	не более 101,8	4	101,9–111,2	3	111,3–122,4	2
Диаметр селезеночной вены, % от максимально допустимой нормы	не более 105,6	4	105,7–121,7	3	121,8–145,4	2
Размер селезенки (длина), % от максимально допустимой нормы	не более 101,2	4	101,3–107,3	3	107,4–114,8	2
Варикозное расширение вен пищевода, степень выраженности	0	4	1	3	2	2
Выраженность фиброза печени (морфологические данные), баллы по шкале Desmet	0	4	1	3	2	2
Выраженность фиброза печени (фиброэластометрия), баллы по шкале Metavir	0	4	1	3	2	2
Реканализация пупочной вены	Нет	4				
Асцит	Нет	4				
Гидроторакс	Нет	4				
Гидроперикард	Нет	4				

Таблица 3 – продолжение

Показатели	Тяжелые нарушения (нарушение структуры на 50–95%)	Баллы	Абсолютные нарушения (нарушение структуры на 96–100%)	Баллы
Диаметр воротной вены, % от максимально допустимой нормы	122,5–142,8	1	не менее 142,9	0
Диаметр селезеночной вены, % от максимально допустимой нормы	143,5–182,6	1	не менее 182,7	0
Размер селезенки (длина), % от максимально допустимой нормы	114,9–128,2	1	не менее 128,3	0
Варикозное расширение вен пищевода, степень выраженности	3	1	4	0
Выраженность фиброза печени (морфологические данные), баллы по шкале Desmet	3	1	4	0
Выраженность фиброза печени (фиброэластометрия), баллы по шкале Metavir	3	1	4	0
Реканализация пупочной вены		1	Есть	0
Асцит		1	Есть	0
Гидроторакс		1	Есть	0
Гидроперикард		1	Есть	0

Максимальное количество набранных баллов: 40.

Нарушение структуры печени у пациентов с ПСВПХ на (30,5 ± 3,0)% и выраженность портальной гипертензии при поступлении в отделение согласно проведенным ранее исследованиям и рекомендациям МКФ соответствовали умеренной степени нарушений и не являлись показанием к трансплантации печени. При этом у 15 детей структура печени была нарушена на (37,4 ± 1,5)%, что, соответствуют умеренным нарушениям и не является показанием к трансплантации печени [3, 5, 9]. У 5 больных степень нарушения функции печени соответствовала незначительной и составила (11,0 ± 2,5)%, что также не является показанием к трансплантации печени. Однако, не смотря на отсутствие прямых показаний к трансплантации печени по степени нарушения ее структуры, эти пациенты находятся под наблюдением трансплантологов.

Нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии, соответствующие тяжелой степени и требующие

рассмотрения вопроса об экстренной трансплантации печени, выявлены не были.

У детей с СА при поступлении в отделение функция печени была снижена на (21,3 ± 2,5)% (рис. 2), что соответствует незначительным нарушениям и не является показанием к трансплантации печени. При этом у 15 пациентов степень нарушения функции печени соответствовала незначительной и составляла (15,6 ± 1,5)%. У 5 пациентов степень нарушения функции печени соответствовала умеренной и составила (31,6 ± 1,9)%, что также не является прямым показанием к трансплантации печени [3, 5, 9]. У 1 ребенка функция печени была снижена на 56,0%, что соответствовало тяжелой степени и обуславливало необходимость рассмотрения вопроса о плановой трансплантации печени.

Нарушение структуры печени у пациентов с СА на (25,9 ± 2,0)% и выраженность портальной гипертензии при поступле-

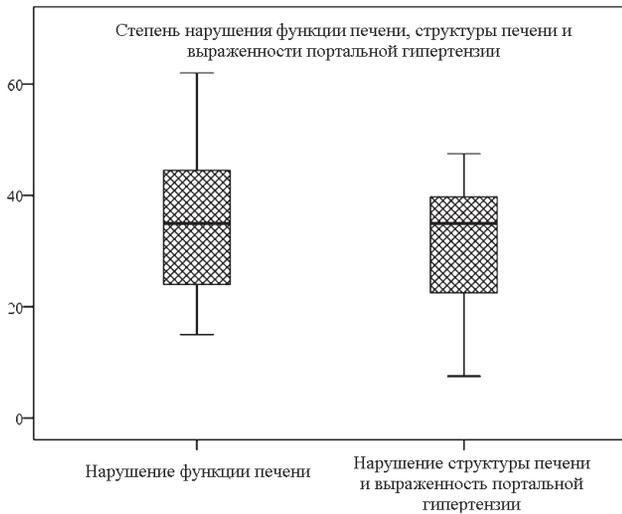


Рис. 1. Степень нарушения функции печени и структуры печени и степень выраженности портальной гипертензии у детей с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом 1 и 2 типа.



Рис. 2. Степень нарушения функции печени, структуры печени и выраженность портальной гипертензии у детей с синдромом Алажиля.

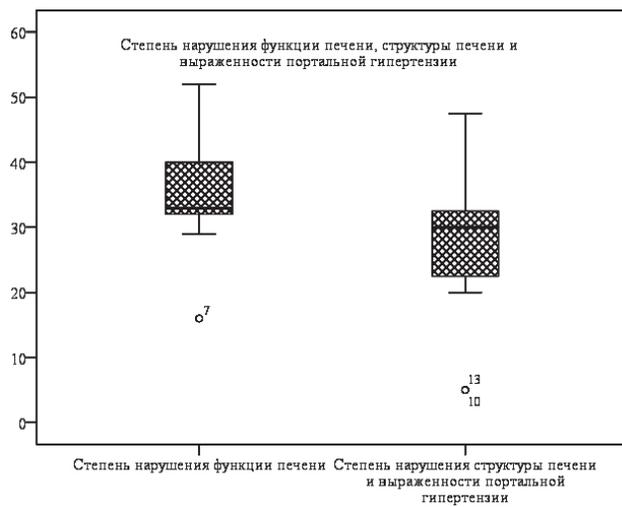


Рис. 3. Степень нарушения функции печени, структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с наследственной тирозинемией 1 типа.

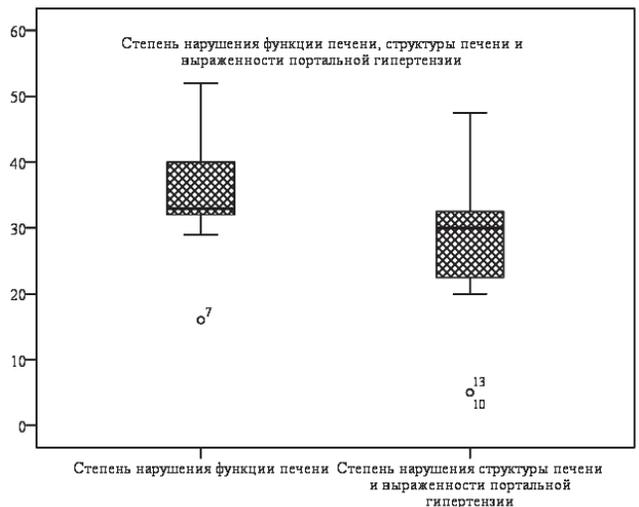


Рис. 4. Степень нарушения функции печени, структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с билиарной атрезией.

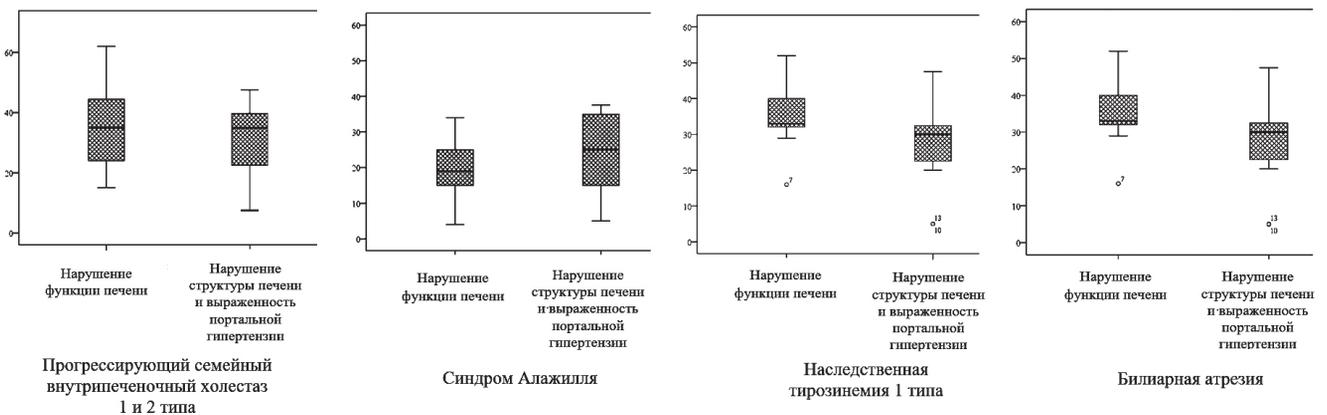


Рис. 5. Степень нарушения структуры и функции печени при холестатических болезнях у детей.

нии в отделение согласно проведенным ранее исследованиям и рекомендациям МКФ соответствовали умеренной степени нарушений и не являлись показанием к трансплантации печени. При этом у 11 больных степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии соответствовала незначительной и составила $(17,2 \pm 1,0)\%$. У 10 детей структура печени была нарушена на $(33,8 \pm 1,1)\%$, что соответствует умеренным нарушениям [3, 5, 9]. Нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии, соответствующие тяжелой степени и требующие рассмотрения вопроса о трансплантации печени, выявлены не были (рис. 2).

У детей с НТ1 при поступлении в отделение функция печени была снижена на $(34,1 \pm 11,3)\%$, что соответствует умеренным нарушениям [3, 5, 9] (рис. 3). При этом у 1 пациента степень нарушения функции печени была незначительной и составляла 16,0%, что не является показанием к трансплантации печени. У 5 пациентов нарушение функции печени было умеренным и составило $(34,5 \pm 1,6)\%$, что также не является показанием к трансплантации печени. У 2 детей функция печени была снижена соответственно на 50,0% и 52,0%, что свидетельствовало о тяжелой степени нарушения и обуславливало необходимость рассмотрения вопроса о трансплантации печени, которая и была проведена одному ребенку; второму пациенту была начата патогенетическая терапия на ранних сроках, что значительно улучшило функции печени и позволило избежать ее трансплантации.

Нарушение структуры печени у пациентов с НТ1 на $(34,8 \pm 6,3)\%$ и выраженность портальной гипертензии при поступлении в отделение соответствовали умеренной степени нарушений и не являлись показанием к трансплантации печени» [3, 5, 9]. Нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии, соответствующие тяжелой степени и требующие рассмотрения вопроса о трансплантации печени, выявлены не были. У 13 детей нарушения были умеренными, у одного пациента – незначительными.

У детей с БА при поступлении в отделение функция печени была снижена на $(32,2 \pm 2,5)\%$ (рис. 4), что соответствует умеренным нарушениям и не является показанием к трансплантации печени [3, 5, 9]. При этом у 5 пациентов степень нарушения функции печени была незначительной и составляла $(16,6 \pm 3,1)\%$. У 15 пациентов степень нарушения функции печени была умеренной и составила $(37,4 \pm 1,7)\%$, что также не являлось показанием к трансплантации печени.

Нарушение структуры печени у пациентов с БА на $(27,2 \pm 2,5)\%$ и выраженность портальной гипертензии при поступлении в отделение соответствовали умеренной степени нарушений и не являлись показанием к трансплантации печени. При этом у 10 больных (50%) степень нарушений структуры печени и степень выраженности портальной гипертензии соответствовали незначительной – $(18,0 \pm 1,1)\%$, а у 10 детей – умеренной – $(36,4 \pm 1,3)\%$ [3, 5, 9]. Нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии, соответствующие тяжелой степени и требующие рассмотрения вопроса об экстренной трансплантации печени, выявлены не были. У трех детей структура печени была нарушена на 40,0% и более, что требовало рассмотрения вопроса о проведении трансплантации печени в плановом порядке.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Комов В.П., Шведова В.Н.* Биохимия: учебн. для вузов. М.: Дрофа; 2004. 640 с.
2. *Шевченко О.П.* Белки острой фазы воспаления. Лаборатория. 1996; 1: 3–6.
3. *Шерлок Ш., Дули Д.* Заболевания печени и желчных путей: практич. рук. М.: Геотар Медицина; 1999. 864 с.
4. *Шуфф Ю.Р., Сопел М.Ф., Меддей У.С.* Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 592 с.
5. *Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., Kremers W., Therneau T.M., Kosberg C.L. et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33 (2): 464–470. DOI: 10.1053/jhep.2001.22172.
6. *Li C., You S., Liu H., Liu W., Wan Z., Tang G. et al.* The value of the baseline MELD scores, MELD-Na scores and iMELD scores in short-term prognosis in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014; 26 (8): 539–543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.003.
7. *Malinchoc M., Kamath P.S., Gordon F.D., Peine C.J., Rank J., ter Borg P.C.* A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000; 31 (4): 864–871. DOI: 10.1053/he.2000.5852.
8. *Rahimi-Dehkordi N., Nourijelyani K., Nasiri-Tousi M., Ghodssi-Ghassemabadi R., Azmoudeh-Ardalan F., Nedjat S.* Model for End stage Liver Disease (MELD) and Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores: Ability to predict mortality and removal from liver transplantation waiting list due to poor medical conditions. *Arch. Iran. Med.* 2014; 17 (2): 118–121. DOI: 014172/AIM.007.
9. *Raszeja-Wyszomirska J., Wasilewicz M.P., Wunsch E., Szymaniak B., Jarosz K., Wojcicki M. et al.* Assessment of a Modified Child – Pugh – Turcotte Score to Predict Early Mortality After Liver Transplantation. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (8): 3114–3116. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.07.098.
10. *Wiesner R.H., McDiarmid S.V., Kamath P.S., Edwards E.B., Malinchoc M., Kremers W.K. et al.* MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transplant.* 2001; 7 (7): 567–580. DOI: 10.1053/jlts.2001.25879.
11. *World Health Organization.* International Classification of Functioning, Disability and Health: Child and youth version. Geneva: World Health Organization; 2007. 299 p.
12. *Вольнец Г.В., Евлохина Н.Н., Потанов А.С., Хавкин А.И., Филли А.В., Сурков А.Н. и др.* Определение степени нарушения функции печени у детей с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 7 (119): 31–37.
13. *Вольнец Г.В., Евлохина Н.Н., Туманова Е.Л., Хавкин А.И., Потанов А.С., Филли А.В. и др.* Морфологические изменения ткани печени и их влияние на нарушение ее функции при хронических болезнях печени у детей. Вопросы практической педиатрии. 2015; 10 (3): 23–29.
14. *Вольнец Г.В., Евлохина Н.Н., Филли А.В., Потанов А.С., Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М. и др.* Структура и функция печени и их нарушения при хронических болезнях гепатобилиарной системы у детей. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015; 70 (2): 203–213.
15. *Asrani S.K., Larson J.J., Yawn B., Therneau T.M., Kim W.R.* Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2013; 145 (2): 375–382.e1-2. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.005.
16. *Runyon B.A., AASLD.* Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013; 57 (4): 1651–1653. DOI: 10.1002/hep.26359.
17. *Iorio R., Giannattasio A., Sepe A., Terracciano L.M., Vecchione R., Vegnente A.* Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41 (10): 1431–1437. DOI: 10.1086/497141.
18. *Munir S., Saleem S., Idrees M., Tariq A., Butt S., Rauff B. et al.* Hepatitis C treatment: current and future perspectives. *Virology*. 2010; 7: 296. DOI: 10.1186/1743-422X-7-296.
19. *European Association for Study of Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2014; 60 (2): 392–420. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003.
20. *Esteban J.L., Sauleda S., Quer J.* The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J. Hepatol.* 2008; 48 (1): 148–162. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.07.033.
21. *Пахомовская Н.Л., Потанов А.С., Вольнец Г.В., Туманова Е.Л.* Аутоиммунный гепатит у детей. Москва: Форте принт; 2013. С. 36.

22. *Четкина Т.С.* Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз; автореф. дис. ... канд. мед. наук: шифр спец. 14.01.08. Научный центр здоровья детей, Научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова. М.; 2004; 24 с.
23. *Шерлок Ш., Дули Д.* Заболевания печени и желчных путей: практич. рук. М.: Геотар Медицина; 1999. 864 с.
24. *Вольнец Г.В., Евлюхина Н.Н., Филли А.В., Сурков А.Н., Потанов А.С., Шаверов А.А. и др.* Определение степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 1 (113): 28–35.
25. *Sivanathan V., Kittner J.M., Sprinzel M.F., Weinmann A., Koch S., Wiltink J. et al.* Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre. Dtsch. Med. Wochenschr. 2014; 139 (36): 1758–1762. DOI: 10.1055/s-0034-1387240.
26. *Franchis R.* Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J. Hepatology. 2000; 33 (5): 846–852.
27. *Шаверов А.А., Сенякович В.М., Александров А.Е., Леонтьев А.Ф.* Клиника, диагностика и хирургическое лечение детей с портальной гипертензией. Педиатрия. 1999; 2: 19–21.
28. *Дворяковский И.В.* Ультразвуковая анатомия здорового ребенка. Москва: Фирма СТРОМ; 2009. 384 с.
29. *Anshu Srivastava.* Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. J. Clin. Exp. Hepatol. 2014; 4 (1): 25–36. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.10.005.
30. *Danks D.M., Campbell P.E., Jack I., Rogers J., Smith A.L.* Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. Arch. Dis. Child. 1977; 52 (5): 360–367.
31. *Hartley J.L., Gissen P., Kelly D.A.* Alagille syndrome and other hereditary causes of cholestasis. Clin. Liver Dis. 2013; 17 (2): 279–300. DOI: 10.1016/j.cld.2012.12.004.
32. *Kamath B.M., Bason L., Piccoli D.A., Krantz I.D., Spinner N.B.* Consequences of JAG1 mutations. J. Med. Genet. 2003; 40 (12): 891–895.
33. *Gentz J., Lindblad B., Lindstedt S., Levy L., Shasteen W., Zetterstrom R.* Dietary treatment in tyrosinemia (tyrosinosis). With a note on the possible recognition of the carrier state. Am. J. Dis. Child. 1967; 113 (1): 31–37.
34. *Goldsmith L.A., Laberge C.* Tyrosinemia and related disorders. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.L., Valle D., eds. The metabolic basis of inherited diseases. 6-th ed. 1989. P. 547–562.
35. *Poddar U., Thapa B.R., Das A., Bhattacharya A., Rao K.L., Singh K.* Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. Acta Paediatr. 2009; 98 (8): 1260–1264. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01338.x.
36. *Jacquemin E.* Progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2012; 36 (suppl. 1): S26–S35.
37. *Turpenny P.D., Ellard S.* Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur. J. Hum. Genet. 2012; 20 (3): 251–257. DOI: 10.1038/ejhg.2011.181.
38. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонов Е.Н., Пирогова И.Ю. и др.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2016; 26 (4): 71–102.
39. *Child C.G., Turcotte J.G.* Surgery and portal hypertension. Major Probl. Clin. Surg. 1964; 1: 1–85.
40. *Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br. J. Surg. 1973; 60 (8): 646–649.
41. *Cholongitas E., Senzolo M., Patch D., Kwong R., Nikolopoulou V., Leandro G. et al.* Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 23 (7): 883–893.
42. *Myers R.P., Shaheen A.A., Faris P., Aspinall A.I., Burak K.W.* Revision of MELD to include serum albumin improves prediction of mortality on the liver transplant waiting list. PLoS One. 2013; 8 (1): e51926.
43. *Kalicsinski P.J., Ismail H., Jankowska I., Kaminski A., Pawlowska J., Drewniak T.* Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur. J. Pediatr. Surg. 2003; 13 (5): 307–311. DOI: 10.1055/s-2003-43570.
44. *Emeric K.M., Rand E.B., Goldmuntz E., Krantz I.D., Spinner N.B., Piccoli D.A.* Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. Hepatology. 1999; 29 (3): 822–829.
45. *Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F. et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med. Biol. 2003; 29 (12): 1705–1713.
46. *Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N. et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active. Hepatology. 1981; 1(5):431-435.

Аннотация

В статье представлены результаты определения на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) степени нарушения структуры и функции печени при холестатических болезнях у детей. Под наблюдением находился 81 ребенок (57 мальчиков, 38 девочек, средний возраст 5 лет 2 месяца \pm 6 месяцев): 20 детей с билиарной атрезией (БА), 17 – с наследственной тирозинемией 1 типа (НТ1), 23 ребенка с прогрессирующим семейным внутрпеченочным холестазом (ПСВПХ), 21 ребенок с синдромом Алажилля (СА). Показано, что при ПСВПХ функция печени снижена на (35,7 \pm 3,2)%; интегральная балльная характеристика выраженности портальной гипертензии и нарушений структуры печени снижена на (30,5 \pm 3,0)%. При СА, НТ1 и БА функция печени снижена на (21,3 \pm 2,5)%, (34,1 \pm 11,3)% и (32,2 \pm 2,5)% соответственно, а интегральная балльная характеристика выраженности портальной гипертензии и нарушений структуры печени снижена на (25,9 \pm 2,0)%, (34,8 \pm 6,3)%, (27,2 \pm 2,5)% соответственно. Определение степени нарушения структуры и функции печени при врожденных холестатических болезнях у детей позволяет установить необходимость проведения трансплантации печени и срочность ее выполнения, а также определять динамику заболевания на фоне проводимой терапии.

Ключевые слова: дети, болезни печени, холестатические болезни, функции печени, структура печени.

Сведения об авторах:

Вольнец Галина Васильевна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Талдомская, д. 2, Москва, 125412, Россия; e-mail: volynec_g@mail.ru;

Хавкин Анатолий Ильич – д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Талдомская, д. 2, Москва, 125412, Россия; **Никитин Артем Вячеславович** – аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Научный центр здоровья детей), Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, Москва, 119991, Россия;

Скворцова Тамара Андреевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Научный центр здоровья детей), Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, Москва, 119991, Россия.

Для контактов:

Вольнец Галина Васильевна, e-mail: volynec_g@mail.ru.

Как цитировать:

Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Структурно-функциональные нарушения печени при врожденных холестатических болезнях у детей. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (3):3-11.

Сведения о конфликте интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 05.03.2017

Structural and functional disorders of the liver in congenital cholestatic diseases in children

G.V. Volynets¹, A.I. Khavkin¹, A.V. Nikitin², T.A. Skvortsova²¹Separate structural division of the Research Institute of Pediatrics Clinical Academician Yu.E.Veltischeva N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); ²PSAI "SCCH" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary

The article presents the results of the determination based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), the degree of disruption of the structure and function of the liver in cholestatic diseases in children. The study involved 81 child (mean age 5 years 2 months \pm 6 months): 57 boys and 38 girls: 20 children with biliary atresia (BA), 17 – with hereditary tyrosinemia type 1 (HT1), 23 children with progressive family intrahepatic cholestasis (PFIC), 21 children with Alagill syndrome (CA). It was shown that the function of the liver was reduced by (35.7 \pm 3.2)% in patients with PFIC; the structure of the liver is disturbed by (30.5 \pm 3.0)%. In CA, liver function was reduced by (21.3 \pm 2.5)%, the structure of the liver was impaired by (25.9 \pm 2.0)%. In children with HT1, the liver function was reduced by (34.1 \pm 11.3)%, the structure of the liver was impaired by (34.8 \pm 6.3)%. In children with BA, liver function was reduced by (32.2 \pm 2.5)%, the structure of the liver was impaired by (27.2 \pm 2.5)%. Determining the degree of violation structure and function of the liver in congenital cholestatic diseases in children allows the need for liver transplantation and the urgency of its implementation, as well as determine the dynamics of the disease against the background of the therapy.

Key words: children, liver diseases, cholestatic diseases, liver function, liver structure.

REFERENCES

1. Komov V.P., Shvedova V.N. Biochemistry: Textbook for universities. M.: Drofa; 2004. 640 p. Russian.
2. Shevchenko O.P. Proteins of the acute phase of inflammation. Laboratoriya. 1996; 1: 3–6. Russian.
3. Sherlock Sh., Dooley D. Diseases of the liver and biliary tract: Practical. hands. Moscow: Geotar Medicina; 1999. 864 p. Russian.
4. Schiff Yu.R., Sorrel M.F., Meddray U.S. Cirrhosis of the liver and its complications. Liver transplantation. M.: Geotar Media; 2012. 592 p. Russian.
5. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., Kremers W., Therneau T.M., Kosberg C.L. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001; 33 (2): 464–470. DOI: 10.1053/jhep.2001.22172.
6. Li C., You S., Liu H., Liu W., Wan Z., Tang G. et al. The value of the baseline MELD scores, MELD-Na scores and iMELD scores in short-term prognosis in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure patients. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2014; 26 (8): 539–543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.003.
7. Malinchoc M., Kamath P.S., Gordon F.D., Peine C.J., Rank J., ter Borg P.C. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000; 31 (4): 864–871. DOI: 10.1053/he.2000.5852.
8. Rahimi-Dehkordi N., Nourijelyani K., Nasiri-Tousi M., Ghodssi-Ghassemabadi R., Azmoudeh-Ardalan F., Nedjat S. Model for End stage Liver Disease (MELD) and Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores: Ability to predict mortality and removal from liver transplantation waiting list due to poor medical conditions. Arch. Iran. Med. 2014; 17 (2): 118–121. DOI: 014172/AIM.007.
9. Raszeja-Wyszomirska J., Wasilewicz M.P., Wunsch E., Szymaniak B., Jarosz K., Wojcicki M. et al. Assessment of a Modified Child – Pugh – Turcotte Score to Predict Early Mortality After Liver Transplantation. Transplant. Proc. 2009; 41 (8): 3114–3116. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.07.098.
10. Wiesner R.H., McDiarmid S.V., Kamath P.S., Edwards E.B., Malinchoc M., Kremers W.K. et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. Liver Transplant. 2001; 7 (7): 567–580. DOI: 10.1053/jlts.2001.25879.
11. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: Child and youth version. Geneva: World Health Organization; 2007. 299 p.
12. Volynets G.V., Evelyukhina N.N., Potapov A.S., Khavkin A.I., Filin A.V., Surkov A.N. et al. Determination of the degree of impaired liver function in children from the standpoint of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Jekspierimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2015; 7 (119): 31–37. Russian.
13. Volynets G.V., Evelyukhina N.N., Tumanova E.L., Khavkin A.I., Potapov A.S., Filin A.V. et al. Morphological changes in liver tissue and their effect on the violation of its function in chronic liver diseases in children. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2015; 10 (3): 23–29. Russian.
14. Volynets G.V., Evelyukhina N.N., Filin A.V., Potapov A.S., Dvoryakovskiy I.V., Dvoryakovskaya G.M. et al. Structure and function of the liver and their disorders in chronic diseases of the hepatobiliary system in children. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2015; 70 (2): 203–213. Russian.
15. Asrani S.K., Larson J.J., Yawn B., Therneau T.M., Kim W.R. Underestimation of liver-related mortality in the United States. Gastroenterology. 2013; 145 (2): 375–382.e1-2. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.005.
16. Runyon B.A., AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology. 2013; 57 (4): 1651–1653. DOI: 10.1002/hep.26359.
17. Iorio R., Giannattasio A., Sepe A., Terracciano L.M., Vecchione R., Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. Clin. Infect. Dis. 2005; 41 (10): 1431–1437. DOI: 10.1086/497141.
18. Munir S., Saleem S., Idrees M., Tariq A., Butt S., Rauff B. et al. Hepatitis C treatment: current and future perspectives. Virol. J. 2010; 7: 296. DOI: 10.1186/1743-422X-7-296.
19. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J. Hepatol. 2014; 60 (2): 392–420. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003.
20. Esteban J.I., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. J. Hepatol. 2008; 48 (1): 148–162. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.07.033.
21. Pakhomovskaya N.L., Potapov A.S., Volynets G.V., Tumanova E.L. Auto-immune hepatitis in children. Moscow: Forte print; 2013. P. 36. Russian.
22. Chetkina T.S. Wilson's disease in children: diagnosis, course and prognosis: author's abstract. dis. ... PhD Sciences: cipher special. 14.01.08. Scientific Center for Children's Health, Scientific Center for Transplantation and Artificial Org. acad. V.I. Shumakov. M.; 2004. 24 p. Russian.
23. Sherlock Sh., Dooley D. Diseases of the liver and biliary tract: Practical. hands. Moscow: Geotar Medicina; 1999. 864 p. Russian.
24. Volynets G.V., Evelyukhina N.N., Filin A.V., Surkov A.N., Potapov A.S., Shavrov A.A. et al. Determination of the degree of violation of the structure of the liver and the severity of portal hypertension in children. Jekspierimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2015; 1 (113): 28–35. Russian.

25. *Sivanathan V., Kittner J.M., Sprinzel M.F., Weinmann A., Koch S., Wiltink J. et al.* Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2014; 139 (36): 1758–1762. DOI: 10.1055/s-0034-1387240.
26. *Franchis R.* Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J. Hepatology.* 2000; 33 (5): 846–852.
27. *Shavrov A.A., Senyakovich V.M., Aleksandrov A.E., Leontiev A.F.* Clinic, diagnosis and surgical treatment of children with portal hypertension. *Pediatrija.* 1999; 2: 19–21. Russian.
28. *Dvoryakovskiy I.V.* Ultrasonic anatomy of a healthy child. Moscow: Firma STROM; 2009. 384 p. Russian.
29. *Anshu Srivastava.* Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014; 4 (1): 25–36. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.10.005.
30. *Danks D.M., Campbell P.E., Jack I., Rogers J., Smith A.L.* Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch. Dis. Child.* 1977; 52 (5): 360–367.
31. *Hartley J.L., Gissen P., Kelly D.A.* Alagille syndrome and other hereditary causes of cholestasis. *Clin. Liver Dis.* 2013; 17 (2): 279–300. DOI: 10.1016/j.cld.2012.12.004.
32. *Kamath B.M., Bason L., Piccoli D.A., Krantz I.D., Spinner N.B.* Consequences of JAG1 mutations. *J. Med. Genet.* 2003; 40 (12): 891–895.
33. *Gentz J., Lindblad B., Lindstedt S., Levy L., Shasteen W., Zetterstrom R.* Dietary treatment in tyrosinemia (tyrosinosis). With a note on the possible recognition of the carrier state. *Am. J. Dis. Child.* 1967; 113 (1): 31–37.
34. *Goldsmith L.A., Laberge C.* Tyrosinemia and related disorders. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.L., Valle D., eds. *The metabolic basis of inherited diseases.* 6-th ed. 1989. P. 547–562.
35. *Poddar U., Thapa B.R., Das A., Bhattacharya A., Rao K.L., Singh K.* Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. *Acta Paediatr.* 2009; 98 (8): 1260–1264. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01338.x.
36. *Jacquemin E.* Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2012; 36 (suppl. 1): S26–S35.
37. *Turnpenny P.D., Ellard S.* Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20 (3): 251–257. DOI: 10.1038/ejhg.2011.181.
38. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosina E.A., Bessonova E.N., Pirogova I.Yu. et al.* Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the treatment of complications of liver cirrhosis. *Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.* 2016; 26 (4): 71–102. Russian.
39. *Child C.G., Turcotte J.G.* Surgery and portal hypertension. *Major Probl. Clin. Surg.* 1964; 1: 1–85.
40. *Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; 60 (8): 646–649.
41. *Cholongitas E., Senzolo M., Patch D., Kwong R., Nikolopoulou V., Leandro G. et al.* Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23 (7): 883–893.
42. *Myers R.P., Shaheen A.A., Faris P., Aspinall A.I., Burak K.W.* Revision of MELD to include serum albumin improves prediction of mortality on the liver transplant waiting list. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e51926.
43. *Kaliciński P.J., Ismail H., Jankowska I., Kaminski A., Pawłowska J., Drewniak T.* Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2003; 13 (5): 307–311. DOI: 10.1055/s-2003-43570.
44. *Emerick K.M., Rand E.B., Goldmuntz E., Krantz I.D., Spinner N.B., Piccoli D.A.* Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology.* 1999; 29 (3): 822–829.
45. *Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F. et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med. Biol.* 2003; 29 (12): 1705–1713.
46. *Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N. et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active. *Hepatology.* 1981; 1(5):431-435.

Authors:

Volynets Galina V., DSc of Medicine Sciences, Professor of the Department of Polyclinic and Social Pediatrics, Far-Eastern Branch of the Russian State Pedagogical University N.I. Pirogov of Ministry of Health of Russia; Chief Researcher of the Department of Gastroenterology of the OSB «NIKI Pediatrics named after Academician Yu.E.Veltishev» Pirogov Russian National Research Medical University, 2 Taldomskaya st., Moscow, 125412, Russia; e-mail: volunec_g@mail.ru;

Khavkin Anatoly I., DSc of Medicine Sciences, Professor of the Department of Gastroenterology, Far-Eastern Branch of the Russian State Pedagogical University N.I. Pirogov of Ministry of Health of Russia; Chief Researcher of the Department of Gastroenterology of the OSB «NIKI Pediatrics named after Academician Yu.E.Veltishev» Pirogov Russian National Research Medical University, 2 Taldomskaya st., Moscow, 125412, Russia;

Nikitin Artem V., Graduate Student of the Gastroenterological Department with the Hepatological Group of the Federal State Institution of Health Care “NNPTSZD” of the Ministry of Health of Russia (Scientific Center for Children’s Health), 2, Building 1 Lomonosov Avenue, Moscow, 119991, Russia;

Skvortsova Tamara A., PhD of Medical Sciences, Senior Researcher of the Gastroenterology Department with the Hepatology Group of the Federal State Institution of Health Care “NNPTSZD” of the Ministry of Health of Russia (Scientific Center for Children’s Health), 2, Building 1 Lomonosov Avenue, Moscow, 119991, Russia.

Corresponding author:

Volynets Galina V., e-mail: volunec_g@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Structural and functional disorders of the liver in congenital cholestatic diseases in children. *Gastroenterologija Sankt-Peterburga.* 2017; (3):3-11.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

Повышение комплаентности — важный шаг в эффективной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта

Налетов А.В., Налетов С.В., Барнинова А.С., Выюнченко Ю.С.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Успешный результат лечения любого заболевания, особенно хронической патологии, зависит от регулярного выполнения пациентом назначений лечащего врача. Несмотря на внедрение в современную практическую медицину новых медикаментозных схем, лечение множества хронических заболеваний в амбулаторной практике остается резистентным к проводимой терапии в связи с тем, что сам пациент активно не поддерживает и не контролирует (по разным причинам) прием назначенных ему препаратов. На сегодняшний день терапия большинства заболеваний требует особого внимания не только со стороны лечащего врача, но и со стороны самого пациента. Активное участие пациента в процессе лечения и строгое соблюдение назначенных медикаментозных схем, а также диетотерапии является важной составляющей успеха терапии любого заболевания.

По определению Всемирной организации здравоохранения, комплаентность — соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни. Синонимами данного термина в зарубежной литературе являются «adherence» (приверженность), «comprehensive disease management» (управление болезнью), «concordance» (соответствие), «persistence» (настойчивость) [1]. Часто под комплаентностью понимается осознанное сотрудничество врача и пациента, а также членов его семьи, выступающее обязательным условием любого лечения и обеспечивающее эффективность терапии [2]. Качество взаимоотношений между врачом и пациентом в настоящее время признано краеугольным камнем медицины [3]. Одной из главных причин активного включения пациента в лечение своего заболевания на современном этапе является рост информированности населения, обусловленный внедрением в жизнь современного человека различных информационных технологий, при помощи которых пациент получает как нужную информацию, касающуюся своего заболевания и механизма действия или побочных эффектов принимаемых препаратов, так и «псевдонаучную», ошибочную информацию по данным вопросам. Современная модель взаимодействия между врачом и пациентом (его родителями — в педиатрической практике) требует достижения согласия, развития диалога между ними с учетом мнений и желаний больного относительно режима и приема препаратов. При таком развитии ситуации пациент либо его родители принимают на себя определенную ответственность за проводимое лечение, осознавая, что к их взглядам лечащий врач относится уважительно, и допускает возможность обсудить все сложности, возникающие в ходе проводимого лечения [4].

Строгое соблюдение пациентами врачебных рекомендаций возможно только в стационарах, где осуществляется сестринский контроль проводимой терапии. В обычных амбулаторных условиях показатель комплаенса варьирует в широких пределах — от 25% до 75% [5, 6].

Комплаентность важна при лечении как острой, так и хронической патологии среди пациентов различных возрастных

групп. Приверженность лечению снижается с течением времени, особенно при длительном приеме препаратов в случаях хронических заболеваний [5]. Так, при хронических соматических заболеваниях распространенность некомплаенса в виде «отказа от терапии» составляет 30%–60% [7]. Столь широкий разброс в частоте комплаенса и некомплаенса связан с отсутствием четких критериев определения комплаентности, разной длительностью периода наблюдения, различными нозологическими формами, за которыми проводилось наблюдение.

В настоящее время установлено более 250 факторов, конфигурация которых изменяется на фоне динамики заболевания, определяющих отношение пациента к соблюдению режима терапии [8]. Все причины, приводящие к снижению приверженности пациента к соблюдению терапии, условно можно классифицировать на обусловленные личностными особенностями пациента, профессиональными особенностями врача, социально-экономическими факторами, характером медицинских назначений [9].

Побочные эффекты от использования лекарственных препаратов, по мнению ряда исследователей, являются одной из самых значимых причин, приводящих к отказу пациента от терапии. Среди факторов, снижающих комплаентность больных с соматической патологией, помимо естественной реакции предупреждения развития побочных эффектов лечения и желания прекратить терапию при улучшении самочувствия, важную роль играют представления пациентов о причинах и последствиях болезни, их убеждения, мотивация и отношение к терапии, связанные с прежним негативным опытом лечения, страхами развития зависимости от используемых препаратов, утратой контроля за терапией, ожидания негативного исхода болезни [7, 10, 11].

С целью повышения приверженности пациентов к лечению важными факторами являются четкое обозначение перед пациентом цели и задач проводимой терапии; информирование пациента о заболевании, которым он страдает, возможных побочных эффектах от принимаемых им препаратов; оценка факторов, которые могут привести к снижению приверженности терапии, определение психологической готовности пациента перед началом терапии, его образа жизни, семейных взаимоотношений [12].

Проблема комплаентности среди пациентов, страдающих хронической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в настоящее время является особенно актуальной в связи со склонностью этих заболеваний к затяжному, рецидивирующему течению, значительным снижением качества жизни больного, длительной ограничиваемостью в приеме ряда продуктов и напитков (диетотерапии), изменением туалетных привычек, что обязательно сказывается на психологическом состоянии пациента, усугубляя течение заболевания, разочаровывая пациентов в отношении к лечению, и не воодушевляя врачей [7]. Данные об уровне комплаентности среди пациентов с различной патологией ЖКТ на сегодняшний день остаются немногочисленными. В среднем, один из четырех гастроэнтерологических больных не соблюдает назначенной терапии [13].

Так, в проведенных исследованиях выявлено, что лишь около 50% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника показывают высокий уровень комплаентности. Причинами отказа от лечения среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника является несоответствие назначенной терапии тяжести заболевания. Данная проблема зачастую сочетается с нефармакологическими факторами: малая информированность пациентов о течении заболевания, возможных осложнениях, несоответствие стоимости назначенного лечения финансовым возможностям пациента, что приводит в дальнейшем к самостоятельному принятию пациентом решения относительно необходимости терапии [1, 3].

При обследовании пациентов, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом, также установлено, что взаимопонимание между пациентом и врачом является важным фактором в повышении комплаентности. Приверженность больному лечению может повыситься, если врач информирует пациента о сути самого заболевания, сообщает свое мнение о преимуществах назначенной терапии (в том числе материальных), разрабатывает режим самоконтроля и приема лекарств в максимально доступной для больного форме, выдает письменные инструкции [14].

В исследованиях выявлен низкий уровень приверженности к лечению пациентов с хроническим панкреатитом. Так, высокая комплаентность среди данных пациентов выявлена менее чем у трети больных, а еще 70% придерживаются рекомендаций лишь частично, причем больные определяют эту «частичность» абсолютно произвольно. Основной причиной несоблюдения рекомендаций по терапии являются также материальные трудности, низкий уровень информированности пациента о переносимом им заболевании, а отказа от лечения – улучшение общего самочувствия [15].

Особую группу среди пациентов с хронической патологией ЖКТ составляют больные детского возраста. Заболевания органов пищеварения в настоящее время являются актуальным вопросом клинической педиатрии, представляя серьезную медико-социальную проблему в связи с их широкой распространенностью, особенностями клинического течения, высоким риском ранней манифестации и инвалидизации [16].

Терапия хронических заболеваний ЖКТ в детском возрасте в большинстве случаев проходит в амбулаторных условиях. Краткосрочность амбулаторного приема, большие очереди в поликлиниках, психологическое напряжение пациентов и их родителей в значительной мере препятствуют продуктивному общению, установлению терапевтического альянса и формированию комплаентного поведения [17]. В таких случаях контроль соблюдения рекомендованной врачом диеты, режима и приема препаратов ложится не на самих пациентов, а на их родителей. Результаты исследований указывают на особые сложности достижения комплаентности в педиатрии [18]. Несомненно, что налаживание межличностных взаимоотношений в системе «врач – пациент – родители», соблюдение принципов медицинской этики, работа с родителями, направленная на разъяснение сути заболевания (в некоторых случаях и механизмов ее формирования), последствий и осложнений болезни, является важнейшим этапом в лечении больного ребенка. Многие дети и подростки, считая себя условно здоровыми, не признают важности соблюдения врачебных рекомендаций. В педиатрической практике имеют значение особенности семьи ребенка, а именно: ее социальное и финансовое положение, медицинская грамотность, образованность, культура и, как следствие, представления о здоровье, здоровом питании и образе жизни, предубеждения в отношении лечения. Большую роль играет уровень комплаентности родителей больных детей, который во многом зависит от вну-

трисемейных взаимоотношений, особенностей распорядка дня в семье, занятости родителей на работе, отношений членов семьи к ребенку и его болезни [4].

Неточное соблюдение врачебных рекомендаций создает дополнительные риски в виде затянувшегося течения заболевания, что приводит в результате к излишней длительности лечения, изменению назначений или дополнительному приему ряда препаратов, что впоследствии связано с дополнительными расходами на лечение. Некоторые родители самостоятельно уменьшают или увеличивают дозировки лекарств без консультации с врачом, что может вызвать токсические эффекты от проводимой терапии, а в случае проведения антибиотикотерапии – привести к формированию антибиотикорезистентности бактерий.

Вопрос комплаентности остается важным также в отношении не только соблюдения назначенной лечащим врачом терапии, но и в ряде случаев соблюдения определенной диетотерапии, что является особенно актуальным при заболеваниях ЖКТ.

Так, вопрос соблюдения безглютеновой диеты с целью контроля над заболеванием является наиболее важной терапевтической проблемой среди детей, страдающих целиакией. В исследованиях, изучающих уровень комплаентности детей с целиакией в отношении соблюдения безглютеновой диеты, установлено, что более половины пациентов с различной периодичностью ее нарушают. При этом процент пациентов с низким уровнем комплаентности преобладает среди больных с развитием отсроченного клинического ответа на нарушение диеты. Достаточная информированность о клинических особенностях течения целиакии способствует повышению числа семей, которые привержены к строгому соблюдению безглютеновой диеты, что, в свою очередь, влечет за собой более легкое течение заболевания. Выявлено, что снижение комплаентности чаще наблюдается среди жителей мегаполисов [19–21]. Среди основных причин снижения комплаентности рассматривается высокая стоимость и низкая доступность безглютеновых продуктов [22], их плохие вкусовые качества [23], отсутствие социальной поддержки, невозможность получать безглютеновое питание вне дома [20]. В качестве предикторов приверженности к соблюдению диеты рассматривают хорошие семейные и социальные взаимоотношения, интеграцию к школьной жизни, членство в обществе целиакии, регулярный анализ диеты и необходимые разъяснения, даваемые врачом [24, 25].

С целью повышения информативности опроса пациентов в отношении приверженности лечению существуют специализированные опросники и шкалы оценки приверженности. Одним из самых простых тестов оценки приверженности лечению является тест Мориски – Грина, который включает 4 вопроса:

1. Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Согласно данному тесту, комплаентными являются пациенты, набирающие 4 балла, некомплаентными – менее 3 баллов. Набравшие 3 балла считаются недостаточно комплаентными и находящимися в группе риска по развитию некомплаентности.

Однако, как можно видеть, данный опросник не ориентирован на использование в педиатрической практике, где в качестве опрашиваемого в большинстве случаев выступают родители пациента. К сожалению, в литературе мы не встретили анкет, разработанных для определения комплаентности пациентов детского возраста либо их родителей, что указывает на актуальность модификации теста Мориски – Грина для использования в педиатрической практике.

Таким образом, недостаточная и/или недостоверная осведомленность пациентов и их родителей о заболевании становится одним из важных предикторов низкой комплаентности в гастроэнтерологии и педиатрической практике. Для обеспечения должной степени приверженности пациента к лечению врачу необходимо самому правильно оценивать цели проводимой терапии, быть настойчивым в убеждении больного либо его родителей в необходимости следовать всем рекомендациям, подробно разъяснять преимущество применения того или иного средства именно для данного больного. Сложившуюся проблему в условиях высокой загруженности поликлинических приемов целесообразно решать путем проведения так называемых «Школ комплаентности» для пациентов с различной патологией ЖКТ в условиях медицинских центров путем групповых либо индивидуальных занятий. Повышение комплаентности необходимо рассматривать как важный и необходимый шаг в повышении эффективности лечения пациентов, страдающих хронической патологией ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Kane S.V., Brixner D., Rubin D.T., Sewitch M.J. The challenge of compliance and persistence: focus on ulcerative colitis. *J. Manag. Care Pharm.* 2008; 14 (1, Suppl A): s2-12; quiz s13-5.
- Кадыров Р.В., Асриян О.Б., Ковальчук С.А. Опросник «Уровень комплаентности»: монография. Владивосток: Мор. гос. ун-т; 2014. 74 с.
- Василенко А.Г., Василенко З.Г., Недочукова Е.С. Анализ причин низкой приверженности к лечению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Вестник Челябинской областной клинической больницы.* 2011; 3 (4): 31–34.
- Микиртичан Г.Л., Каурова Т.В., Очкур О.К. Комплаентность как медико-социальная и этическая проблема педиатрии. *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11 (6): 5–10.
- Мартынов А.А., Спиридонова Е.В., Бутарева М.М. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2012; 1: 21–27.
- Winnick S., Hartman A., Toll D. How do you improve compliance? *Pediatrics.* 2005; 115 (6): e718–724. DOI: 10.1542/peds.2004-1133.
- Кремлева О.В. Проблемы некомплаентности в соматической клинике, тактики преодоления. *Медицинская психология в России.* 2013; 4 (21). URL: <http://mprj.ru> (дата обращения: 12.01.2017).
- Незванов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии. *Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина.* 2004; 6 (4). URL: <http://con-med.ru/magazines> (дата обращения: 09.11.2016).
- Bezreh T., Barton Laeos M.B., Taubin T. et al. Challenges to physician-patient communication about medication use: a window into the skeptical patient's world. *Patient Prefer Adherence.* 2012; 6: 11–18. DOI: 10.2147/PPA.S25971.
- Lin J., Sklar G.E., Oh V.M.S., Li S.C. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4 (1): 269–286.
- Sewitch M.J., Lefondre K., Dobkin P.L. Clustering patients according to health perceptions: relationships to psychosocial characteristics and medication nonadherence. *J. Psychosom. Res.* 2004; 56: 323–332.
- Аведисова А.С. Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс – отказ от терапии – мотивация к лечению. *Эффективная фармакология. Эндокринология.* 2012; 48: 64–69.
- Новикова И.А., Попов В.В. Комплаентность и качество жизни психосоматических больных. *Медицинская психология в России.* 2015; 6 (35). URL: <http://mprj.ru> (дата обращения: 17.12.2016).
- Дурлештер В.М., Корочанская Н.В., Сердюк А.А. Школа для пациентов как метод повышения комплаентности у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной суб- и декомпенсированным стенозом. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2015; 1–2: 64–68.
- Белякова С.В. Приверженность к лечению больных хроническим панкреатитом в Московской области. *Альманах клинической медицины.* 2014; 33: 64–70.
- Файзуллина Р.А. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии. *Практическая медицина.* 2011; 1 (49): 74–78.
- Асриян О.Б. Комплаенс как результат коммуникативной компетентности врача. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016; 4: 93–97.
- Dawood O.T., Ibrahim M.I.M., Palaian S. Medication compliance among children. *World J. Pediatr.* 2010; 6 (3): 200–202. DOI: 10.1007/s12519-010-0218-8.
- Фуголь Д.С., Шрайнер Е.В., Лобанов Ю.Ф., Кислова Т.Б., Тронина Т.В. Комплаентность к безглютеновой диете у детей при целиакии. *Русский медицинский журнал.* 2013; 24: 1206–1208.
- Olsson C., Hornell A., Ivarsson A., Sydnér Y.M. The everyday life of adolescent coeliacs: issues of importance for compliance with gluten-free diet. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2008; 21 (4): 359–367.
- O'Leary C., Wieneke P., Healy M., Cronin C., O'Regan P., Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: A 28-year follow-up. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99 (12): 2437–2441.
- Singh J., Whelan K. Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2011; 24 (5): 479–486. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2011.01160.x.
- Jadresiñ O. Adherence to Gluten-free Diet in Children with Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 2008; 47 (3): 344–348.
- Errichello S., Esposito O., Di Mase R., Camarca M.E., Natale C., Limongelli M.G. et al. Celiac disease: predictors of compliance with a gluten-free diet in adolescents and young adults. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50 (1): 54–60. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31819de82a.
- Butterworth J.R., Banfield L.M., Iqbal T.H., Cooper B.T. Factors relating to compliance with a gluten-free diet in patients with celiac disease: comparison of white Caucasian and South Asian patients. *Clin. Nutr.* 2004; 23 (5): 1127–1134. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.02.009.

Аннотация

В статье проведен анализ литературных источников, касающихся проблемы комплаенса на современном этапе развития медицины. Рассмотрены основные факторы, снижающие приверженность пациента к терапии. Предложены возможные пути повышения комплаенса у пациентов с хронической соматической патологией. Особое внимание уделено изучению возможных путей повышения комплаентности пациентов, страдающих хронической патологией желудочно-кишечного тракта и в том числе больных детского возраста.

Ключевые слова: комплаенс, хроническая патология, желудочно-кишечный тракт, дети.

Сведения об авторах:

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекций Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, пр. Ильича, д. 16, г. Донецк, 83003, ДНР;

Налетов Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии им. проф. Комисарова И.В. Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, пр. Ильича, д. 16, г. Донецк, 83003, ДНР;

Барнинова Анна Сергеевна, преподаватель фармацевтических дисциплин Донецкого техникума химических технологий и фармации, провизор второй квалификационной категории, ул. Щорса, д. 97, Донецк, 83000, ДНР;

Вьюниченко Юлия Сергеевна, врач-педиатр Городской детской клинической больницы № 2 г. Донецка, ул. Словацкая, д. 23а, Донецк, 83000, ДНР.

Для контактов:

Налетов Андрей Васильевич, e-mail: nalyotov-a@mail.ru.

Как цитировать:

Налетов А.В., Налетов С.В., Барнинова А.С., Вьюниченко Ю.С. Повышение комплаентности – важный шаг в эффективной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017; (3):12-15.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 27.03.2017

The compliance improving is the important step in effective therapy of gastrointestinal tract diseases

A.V. Nalyotov, S.V. Nalyotov, A.S. Barinova, Yu.S. Vunichenko

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

Abstract

The analysis of the literature concerning the problem of compliance at the present stage of the medicine was conducted in the article. The main factors reducing the adherence of patients to therapy was considered. The ways to improve compliance of patients with chronic somatic diseases were suggested. Particular attention was paid to the study of possible ways to improve the compliance of patients suffering from chronic disorders of the gastrointestinal tract, including pediatric patients.

Key words: compliance, chronic pathology of the gastrointestinal tract, children.

REFERENCES

1. Kane S.V., Brixner D., Rubin D.T., Sewitch M.J. The challenge of compliance and persistence: focus on ulcerative colitis. *J. Manag. Care Pharm.* 2008; 14 (1, Suppl A): s2-12; quiz s13-5.
2. Kadyrov R.V., Asrijan O.B., Koval'chuk S.A. Questionnaire "Level of Compliance": monograph. Vladivostok : Mor. gos. un-t; 2014. 74 p. Russian.
3. Vasilenko A.G., Vasilenko Z.G., Nedochukova E.S. Analysis of the causes of low adherence to the treatment of patients with inflammatory bowel diseases. *Vestnik Cheljabinskoy oblasti klinicheskoy bol'nicy.* 2011; 3 (4): 31–34. Russian.
4. Mikirtichan G.L., Kaurova T.V., Ochkur O.K. Compliance as a medico-social and ethical problem of pediatricians. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2012; 11 (6): 5–10. Russian.
5. Martynov A.A., Spiridonova E.V., Butareva M.M. Increased adherence of patients in hospitals and outpatient departments to treatment and rehabilitation programs and factors that affect compliance. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2012; 1: 21–27. Russian.
6. Winnick S., Hartman A., Töll D. How do you improve compliance? *Pediatrics.* 2005; 115 (6): e718–724. DOI: 10.1542/peds.2004-1133.
7. Kremleva O.V. Problems of noncompliance in the somatic clinic, tactics of overcoming. *Medicinskaja psihologija v Rossii.* 2013; 4 (21). Available from: <http://mprj.ru> (cited: 12.01.2017). Russian.
8. Neznanov N.G., Vid V.D. The Compliance Problem in Clinical Psychiatry. *Zhurnal "Psihiatrija i psihofarmakoterapija" im. P.B. Gannushkina.* 2004; 6 (4). Available from: <http://con-med.ru/magazines> (cited: 09.11.2016). Russian.
9. Bezreh T., Barton Laws M.B., Taubin T. et al. Challenges to physician-patient communication about medication use: a window into the skeptical patient's world. *Patient Prefer Adherence.* 2012; 6: 11–18. DOI: 10.2147/PPA.S25971.
10. Jin J., Sklar G.E., Oh V.M.S., Li S.C. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4 (1): 269–286.
11. Sewitch M.J., Leffondre K., Dobkin P.L. Clustering patients according to health perceptions: relationships to psychosocial characteristics and medication nonadherence. *J. Psychosom. Res.* 2004; 56: 323–332.
12. Avedisova A.S. Problems of long-term therapy of chronic diseases: compliance – rejection of therapy – motivation for treatment. *Jefektivnaja farmakologija. Jendokrinologija.* 2012; 48: 64–69. Russian.
13. Novikova I.A., Popov V.V. Compliance and quality of life of psychosomatic patients. *Medicinskaja psihologija v Rossii.* 2015; 6 (35). Available from: <http://mprj.ru> (cited: 17.12.2016). Russian.
14. Durlshter V.M., Korochanskaja N.V., Serdjuk A.A. School for patients as a method of increasing compliance in patients with duodenal ulcer

complicated by sub- and decompensated stenosis. 2015; 1–2: 64–68. Russian.

15. Beljakova S.V. Adherence to the treatment of patients with chronic pancreatitis in the Moscow region. *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2014; 33: 64–70. Russian.
16. Fajzullina R.A. Factors of pathogenicity and virulence of *Helicobacter pylori* and their role in the development of *Helicobacter*-associated gastroduodenal pathology. *Prakticheskaja medicina.* 2011; 1 (49): 74–78. Russian.
17. Asrijan O.B. Compliance as a result of the communicative competence of the physician. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2016; 4: 93–97. Russian.
18. Dawood O.T., Ibrahim M.I.M., Palaian S. Medication compliance among children. *World J. Pediatr.* 2010; 6 (3): 200–202. DOI: 10.1007/s12519-010-0218-8.
19. Fugol' D.S., Shrajner E.V., Lobanov Ju.F., Kislova T.B., Tropina T.V. Compliance with gluten-free diet in children with celiac disease. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2013; 24: 1206–1208. Russian.
20. Olsson C., Hornell A., Ivarsson A., Sydner Y.M. The everyday life of adolescent coeliacs: issues of importance for compliance with gluten-free diet. *J. Hum. Nut. Diet.* 2008; 21 (4): 359–367.
21. O'Leary C., Wieneke P., Healy M., Cronin C., O'Regan P., Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: A 28-year follow-up. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99 (12): 2437–2441.
22. Singh J., Whelan K. Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *J. Hum. Nut. Diet.* 2011; 24 (5): 479–486. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2011.01160.x.
23. Jadresin O. Adherence to Gluten-free Diet in Children with Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 2008; 47 (3): 344–348.
24. Errichiello S., Esposito O., Di Mase R., Camarca M.E., Natale C., Limongelli M.G. et al. Celiac disease: predictors of compliance with a gluten-free diet in adolescents and young adults. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50 (1): 54–60. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31819de82a.
25. Butterworth J.R., Banfield L.M., Iqbal T.H., Cooper B.T. Factors relating to compliance with a gluten-free diet in patients with celiac disease: comparison of white Caucasian and South Asian patients. *Clin. Nutr.* 2004; 23 (5): 1127–1134. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.02.009.

Authors:

Nalyotov Andrew V., DSc, Associate Professor of Department of Pediatrics and Childhood Infections of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, 16 Ilyich prospect, Donetsk, 83003, DNR;

Nalyotov Sergey V., DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after prof.

I.V. Komissarov of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, 16 Ilyich prospect, Donetsk, 83003, DNR.

Barinova Anna S., lecturer of pharmaceutical disciplines Donetsk technical college of chemical technologies and pharmacy. Pharmacist of the second qualification category, 97 Shchorsa str., Donetsk, 83000, DNR;

Vunichenko Yulia S., pediatrician of Donetsk City Children Clinical Hospital № 2, 23a Slovatskaya str., Donetsk, 83000, DNR.

Corresponding author:

Andrew Nalyotov; e-mail: nalyotov-a@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Nalyotov A.V., Nalyotov S.V., Barinova A.S., Vunichenko Yu.S. The compliance improving is the important step in effective therapy of gastrointestinal tract diseases. *Gastroenterologija Sankt-Peterburga.* 2017; (3):12-15.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616

Поступила 08.02.2017

Маркеры печеночно-клеточного повреждения и воспаления при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени

О.П. Дуданова¹, А.А. Шиповская¹, И.В. Курбатова²¹Петрозаводский государственный университет; ²Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск, Россия

Раннюю форму неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – стеатоз печени (СП) – рассматривают как благоприятно протекающее поражение печени, редко прогрессирующее в стеатогепатит (СГ) и, тем более, в ЦП. Такая точка зрения обусловлена во многом трудностью верификации слабовыраженного повреждения и воспаления при НАЖБП с помощью традиционных лабораторных тестов и редким использованием в клинической практике биопсии печени. Исследователи, которые использовали повторные биопсии печени, указывают на достаточно высокий уровень трансформации исходного СП в явный стеатогепатит – у 23%–44% пациентов через 3–6 лет (36 месяцев) и у 4% – в цирроз печени через 20 лет [1, 2].

Повреждение печеночной ткани является ключевым триггерным фактором для развития воспаления и прогрессирования СП и происходит оно при НАЖБП под влиянием внутренних и внешних факторов. Внутренний стресс обусловлен избыточным образованием свободных радикалов при дисфункции митохондрий, накоплением липотоксичных соединений, эндоплазматическим стрессом и реакцией несвернутых белков. Внешний фактор обусловлен воздействием ФНО- α , синтезируемого макрофагами висцеральной жировой ткани, купферовскими клетками печени и самими гепатоцитами. Повреждение гепатоцитов в виде некроза традиционно верифицируется по увеличению активности aminотрансфераз, но последние в большинстве случаев бывают нормальными при СП и даже в 40%–50% случаев при СГ [3]. Это создает определенные трудности для диагностики НАЖБП, определения показаний для терапии и для мониторинга течения НАЖБП. Некроз клеток всегда сопровождается выходом содержимого во внеклеточное пространство и развитием воспаления.

Другой вид повреждения гепатоцитов – апоптоз – не выявляется общепринятым в клинической практике способом диагностики и до сих пор остается недостаточно изученным механизмом гибели клеток при НАЖБП. При апоптозе клетка фрагментируется на отдельные тельца, окруженные мембраной, и фагоцитируется макрофагами печени, в результате воспаление не развивается. Но чаще при длительно протекающем апоптозе воспаление все же возникает, так как при структурном преобразовании мембраны клетки во время апоптоза появляются измененные DAMP-белки (damage-associated molecular pattern), которые распознаются Toll-рецепторами клеток врожденного иммунитета, запускающими стерильное воспаление. Кроме того, КК активируются во время фагоцитоза апоптозных телец, выделяя цитокины и хемокины, привлекающие в печень иммунциты, а также фактор роста фибробластов бета, который вызывает пролиферацию ЗК и трансформацию их в миофибробласты. При данной форме гибели клетки внутриклеточные ферменты – АЛАТ и АСАТ – не попадают в кровь, и печеночное повреждение остается неверифициро-

ванным, хотя потеря паренхиматозной ткани печени продолжается, как и слабовыраженное воспаление.

Минимальное воспаление, характерное для НАЖБП, чаще всего не определяется традиционными лабораторными методами, и требуются более чувствительные маркеры воспаления. В литературе имеется обширная информация о роли слабовыраженного воспалительного статуса при неалкогольном стеатогепатите – опубликованы данные об увеличении уровня провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ6, ИЛ-1 ν , ИЛ-17 [4]. Значительно меньше информации о содержании данных цитокинов в крови при СП. То же касается маркера апоптоза гепатоцитов – фрагментов цитокератина-18 (ЦК-18) при СП. Большинство авторов находят увеличенный уровень данного пептида при СГ и предлагают его использование в качестве альтернативы биопсии печени для дифференциальной диагностики СГ и СП [5].

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась оценка диагностической роли маркеров воспаления и апоптоза гепатоцитов при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – стеатозе печени (СП).

Материалы и методы

Обследованы 42 больных со СП (мужчин 23 (54,8%), женщин 19 (45,2%); возраст $(53,4 \pm 11,1)$ года). Индекс массы тела составил $(31,7 \pm 6,3)$ кг/м², окружность талии – $(115,6 \pm 17,4)$ см. Диагноз СП устанавливался на основании клинических, лабораторных, инструментальных и гистологических данных согласно рекомендациям РГА и НОГР [6, 7]. Определялись следующие лабораторные показатели: гемограмма, уровни аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, протромбина, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы. Методом иммуноферментного анализа определялись уровни фрагментов цитокератина-18 (ЦК-18) (тест-система «TPS ELISA», «Biotech», Швеция), опухоленекротического фактора-альфа (ФНО- α) (тест-система «Human TNF α Platinum ELISA», «eBioscience», Австрия), инсулина (тест-система «Insulin TEST System», США). Рассчитывался НОМА-индекс по формуле $\text{инсулин} \times \text{глюкоза} \text{ натощак} / 22$. Гистологическим методом диагноз СП был подтвержден у 6 (14,3%) пациентов. Из исследования исключены пациенты с вирусными, алкогольными, лекарственными и аутоиммунными поражениями печени, а также с хроническими и острыми очагами инфекции, больные с сахарным диабетом 2 типа, получающие инсулиносенситайзеры. Контрольную группу составили 35 здоровых лиц (мужчин 18 (51,4%), женщин 17 (48,6%); возраст $(37,5 \pm 10,4)$ года).

Таблица 1

Лабораторные показатели у больных стеатозом печени с увеличенным (I группа) и нормальным (II группа) уровнем маркера воспаления ФНО- α

Показатель	I группа, n = 26 (61,9%)	II группа, n = 16 (38,1%)	p
ФНО- α , пг/мл	7,0 \pm 1,2	3,9 \pm 1,2	0,0001
ЦК-18, ед./л	139,9 \pm 28,8	117,2 \pm 36,4	0,57
АЛАТ, ед./л	21,4 \pm 6,4	18,0 \pm 6,3	0,04
АСАТ, ед./л	23,6 \pm 5,0	19,7 \pm 5,3	0,05
Щелочная фосфатаза, ед./л	183,2 \pm 52,8	222,9 \pm 86,3	0,20
Холестерин, ммоль/л	5,9 \pm 1,1	5,4 \pm 1,6	0,52
ЛПВП, ммоль/л	1,2 \pm 0,3	1,8 \pm 0,7	0,04
ЛПНП, ммоль/л	3,8 \pm 0,8	3,1 \pm 1,7	0,29
ТГ, ммоль/л	1,8 \pm 0,5	2,3 \pm 1,0	0,35
Глюкоза, ммоль/л	6,4 \pm 2,2	6,1 \pm 1,7	0,70
НОМА-IR	4,2 \pm 2,2	4,6 \pm 2,1	0,59
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,2 \pm 3,0	5,6 \pm 1,8	0,01
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	257,2 \pm 88,4	206,0 \pm 43,1	0,02
СОЭ, мм/час	17,3 \pm 7,3	13,3 \pm 4,5	0,40

Таблица 2

Лабораторные показатели у больных стеатозом печени с увеличенным (I группа) и нормальным (II группа) уровнем маркера апоптоза ЦК-18

Показатели	I группа, n = 30 (71,4%)	II группа, n = 12 (28,5%)	p
ЦК-18, ед./л	214,7 \pm 90,2	68,6 \pm 13,2	0,002
ФНО- α , пг/мл	7,2 \pm 0,9	6,3 \pm 1,1	0,05
АЛАТ, ед./л	19,6 \pm 6,7	20,5 \pm 6,8	0,57
АСАТ, ед./л	24,0 \pm 4,3	22,4 \pm 5,0	0,49
ЩФ, ед./л	219,3 \pm 50,2	215,4 \pm 72,3	0,9
Холестерин, ммоль/л	6,1 \pm 0,7	5,2 \pm 0,8	0,04
ЛПВП, ммоль/л	1,1 \pm 0,1	1,2 \pm 0,3	0,84
ЛПНП, ммоль/л	3,8 \pm 0,9	3,3 \pm 1,3	0,75
Триглицериды, ммоль/л	1,9 \pm 0,6	1,8 \pm 0,5	0,87
Глюкоза, ммоль/л	6,5 \pm 2,4	5,8 \pm 0,5	0,13
НОМА-IR	3,8 \pm 1,7	3,7 \pm 1,2	0,53
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,2 \pm 3,5	6,0 \pm 0,9	0,11
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	241,1 \pm 36,5	240,6 \pm 96,6	0,5
СОЭ, мм/час	16,1 \pm 6,8	9,6 \pm 4,5	0,09

Результаты

У пациентов со СП по клиничко-лабораторным и гистологическим данным не отмечалось традиционных признаков печеночно-клеточного воспаления: уровень АЛАТ составил (19,6 \pm 6,3) ед./л, АСАТ – (22,1 \pm 5,7) ед./л, билирубина – (15,5 \pm 9,0) мкмоль/л, щелочной фосфатазы – (216,3 \pm 63,3) ед./л, СРП – (2,3 \pm 0,3) г/л. При гистологическом исследовании биоптатов печени обнаруживалась преимущественно крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, иногда в сочетании с мелкокапельной жировой дистрофией, не выявлялись баллонная дистрофия и некроз клеток, не было воспалительной инфильтрации в ацинусах и в портальных трактах. В то же время у большей части больных отмечались достоверно повышенные по сравнению со здоровыми лицами уровни ФНО- α и/или ЦК-18, причем не было корреляционной связи между этими двумя показателями. В связи с этим для оценки диагностической роли ФНО- α и ЦК-18 был проведен сравнительный анализ особенностей клинической картины у больных СП в

зависимости от уровня ФНО- α , а затем – от уровня ЦК-18. Содержание ФНО- α у здоровых лиц контрольной группы (n = 35) составило (4,5 \pm 1,1) пг/мл, ЦК-18 – (90,1 \pm 37,2) ед./л.

Как видно из табл. 1, у большинства больных СП (у 26 – 61,9%) выявлялся повышенный уровень ФНО- α (I группа), достоверно превышающий таковой у остальных 16 (38,1%) пациентов (II группа). У пациентов I группы по сравнению со II отмечалось достоверное увеличение уровня АЛАТ, числа лейкоцитов и тромбоцитов и снижение ЛПВП. Различий в других лабораторных тестах, включая ЦК-18, не было. У пациентов I группы выявлялась тесная корреляционная связь уровня ЦК-18 с уровнем холестерина – $r = +0,81$ ($p = 0,005$) и уровнем ЛПНП – $r = +0,85$ ($p = 0,002$).

При сравнительном анализе пациентов со СП с увеличенным (I группа) и нормальным уровнем ЦК-18 (II группа) были выявлены следующие особенности (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у большинства пациентов со СП (у 71,4%) выявлялся высокий уровень ЦК-18, свидетельствующий

щий о текущей гибели печеночных клеток апоптотическим путем. У больных I группы по сравнению со II отмечалось достоверное увеличение уровня холестерина. Определялась единственная позитивная корреляционная связь ЦК-18 с уровнем холестерина – $r = +0,52$ ($p=0,04$).

Обсуждение полученных данных

Среди обследованных пациентов со стеатозом печени традиционные лабораторные показатели печеночно-клеточного повреждения (АЛАТ, АСАТ, билирубин) и воспаления (СРП) были нормальными, но при этом у большинства выявлялся повышенный уровень ФНО- α и ЦК-18 – у 61,9% и 71,4% соответственно. Не отмечалось параллелизма между данными показателями, что косвенно могло свидетельствовать о том, что апоптоз печеночных клеток осуществлялся не внешним ФНО-зависимым рецепторным путем, а преимущественно внутренним митохондриальным. Большинство исследователей находят увеличенные уровни в крови ФНО- α и ЦК-18 при стеатогепатите [4], а не при стеатозе в отличие от полученных нами данных.

В группе пациентов с увеличенным уровнем ФНО- α отмечалось достоверное увеличение АЛАТ и числа лейкоцитов, что подтверждало развивающийся минимальный воспалительный процесс при СП. Лейкоциты являются клетками врожденного иммунитета, которые рекрутируются в печень при хроническом воспалении под влиянием ФНО- α . Одновременно у этих же пациентов происходило достоверное увеличение числа тромбоцитов. В последнее время активно обсуждается диагностическая роль числа и размеров тромбоцитов при НАЖБП [8]: одни находят связь между уровнем АЛАТ и числом тромбоцитов [9], другие – между средним размером тромбоцитов и выраженностью воспаления при НАЖБП [10]. Тромбоциты играют важную роль на разных этапах развития хронического воспаления – они выделяют различные цитокины и хемокины, одни из которых способствуют адгезии и миграции лейкоцитов через синусоидальную стенку в очаг повреждения, стимулируют эффекторные клетки, повреждающие гепатоциты, а другие инициируют регенерацию гепатоцитов и заживление поврежденной ткани [9–10].

Нами выявлено достоверное снижение уровня ЛПВП у больных I группы с высоким уровнем ФНО- α . ЛПВП ответственны за транспорт липидов из клетки, поэтому они оказывают защитное действие, предохраняя гепатоциты и адипоциты от перегрузки холестерином и другими липидами [11]. Снижение их уровня у пациентов со СП являлось неблагоприятным прогностическим признаком.

У пациентов со СП с увеличенным уровнем ФНО- α отмечалась тесная связь ЦК-18 с уровнем холестерина ($r = +0,81$, $p = 0,005$) и ЛПНП ($r = +0,85$, $p = 0,002$). Известно, что данные липиды, накапливаясь в печеночной клетке, способствуют экспрессии рецепторов смерти и стимулируют апоптоз гепатоцитов [12].

Среди пациентов со СП с повышенным уровнем ЦК-18 отмечался только достоверный рост уровня холестерина, и он коррелировал с уровнем ЦК-18 ($r = +0,52$, $p = 0,04$), что подчеркивало патогенетическую роль холестерина в развитии апоптоза гепатоцитов при СП, на что указывают и другие авторы [12].

Заключение

Структура контингента больных стеатозом печени оказалась неоднородной: несмотря на отсутствие в крови традиционных показателей цитолиза и воспаления, у 61,9% выявлялся увеличенный уровень ФНО- α и у 71,4% – уровень фрагментов цитокератина-18. У пациентов с увеличенным уровнем ФНО- α отмечался достоверный рост АЛАТ, числа лейкоцитов, тром-

боцитов и снижение уровня ЛПВП, что подтверждало патогенетическую роль данных показателей в развитии печеночно-клеточного воспаления. У пациентов с увеличенным уровнем ЦК-18 выявлялось достоверное повышение содержания холестерина и его тесная связь с ЦК-18, что свидетельствовало о значении холестерина в развитии апоптоза печеночных клеток. Увеличение уровня ФНО- α и цитокератина-18 у больных стеатозом печени указывало на вероятность прогрессирования стеатоза в стеатогепатит и необходимость активной лечебной тактики и диспансерного наблюдения за данными пациентами.

Работа выполнена при финансовой поддержке «Программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» на период 2017–2021 годов – проект «Высокие биомедицинские технологии здоровьесбережения населения в арктической и субарктической зонах», в рамках проекта «Разработка технологии скрининговой диагностики неалкогольной жировой болезни печени у лиц с избыточным весом и метаболическим синдромом» № 9173ГУ/2015 от 15.12.2015 г. программы «У.М.Н.И.К.» и государственного задания № 0221-2014-0034.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wong V.W.-S., Wong G.L.-H., Choi P. C.-L., Chan A. W.-H., Li M. K.-P., Chan H.-Y. et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: A prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010; 59: 969–974. DOI: 10.1136/gut.2009.205088.
2. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt A.D., Day C.P., Anstee Q.M. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol*. 2015; 62 (5): 1148–1155. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
3. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C., Marchesini G., Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005; 42 (1): 44–52. DOI: 10.1002/hep.20734.
4. Braumersreuther V., Viviani G. L., Mach F., Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2012; 18 (8): 727–735. DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.727.
5. He L., Deng L., Zhang Q., Guo J., Zhou J., Song W., Yuan F. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 9729107. DOI: 10.1155/2017/9729107.
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *РЖГГК*. 2016; 2: 24–42.
7. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В. и др. НАЖБП: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации утверждены XV съездом НОГР в 2015 году. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 119 (7): 85–97.
8. Chauhan A., Adams D.H., Watson S.P., Lalor P.F. Platelets: No Longer Bystanders in Liver Disease. *Hepatology*. 2016; 64: 1774–1784. DOI: 10.1002/hep.28526.
9. Garjani A., Safaeiyan A., Khoshbaten M. Association between platelet count as a noninvasive marker and ultrasonographic grading in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Hepat. Mon*. 2015; 15 (1): e24449. DOI: 10.5812/hepatmon.24449.
10. Saremi Z., Rastgoo M., Mohammadi Fard M., Bijari B., Akbari E. Comparison of platelet number and function between nonalcoholic fatty liver disease and normal individuals. *J. Res. Med. Sci*. 2017 Jun 21; 22: 75. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_711_16.
11. Yamada H., Umemoto T., Kawano M., Kawakami M., Kakei M., Momomura S.I. et al. High-density lipoprotein and apolipoprotein A-I inhibit palmitate-induced translocation of toll-like receptor 4 into lipid rafts and inflammatory cytokines in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2017; 484 (2): 403–408. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.138.

12. Ioannou G.N. The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH. Trends Endocrinol. Metab. 2016; 27 (2): 84–95. DOI: 10.1016/j.tem.2015.11.008.

Аннотация

Цель исследования: определить диагностическую роль маркеров воспаления и апоптоза гепатоцитов при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – стеатозе печени (СП).

Материалы и методы. Обследованы 42 больных СП: мужчин 23 (54,8%), женщин 19 (45,2%), возраст ($53,4 \pm 11,1$) года. Определялись методом ИФА уровни фрагментов цитокератина-18 (ЦК-18) (тест-система «TPS ELISA», «Biotech», Швеция), туморнекротического фактора альфа (ФНО- α) (тест-система «Human TNF α Platinum ELISA», «eBioscience», Австрия), инсулина («Insulin TEST System», США). Рассчитывался НОМА-IR. Статистический анализ выполнялся с помощью программы «StatGraphics 2.1» с использованием U-теста Манна-Уитни, рангового корреляционного анализа Спирмена.

Результаты. Несмотря на нормальные традиционные показатели печеночно-клеточного воспаления, у 61,9% больных выявлялся увеличенный по сравнению со здоровыми лицами уровень ФНО- α и у 71,4% – уровень фрагментов ЦК-18. У больных с увеличенным уровнем ФНО- α – ($7,0 \pm 1,2$) пг/мл по сравнению с больными с нормальным уровнем ФНО- α – ($3,9 \pm 1,2$) пг/мл отмечался достоверный рост аланинаминотрансферазы, лейкоцитов, тромбоцитов и снижение липопротеинов высокой плотности. У больных с повышенным уровнем ЦК-18 – ($214,7 \pm 90,2$) ед./л против нормального уровня ($68,6 \pm 13,2$) ед./л отмечался достоверный рост уровня холестерина. Уровень ЦК-18 у больных с высоким содержанием ФНО- α и ЦК-18 тесно коррелировал с уровнем холестерина – $r = +0,81$ ($p = 0,005$) и $r = +0,52$ ($p = 0,04$) соответственно, что подтверждало его роль в развитии апоптоза гепатоцитов при СП.

Заключение. Среди больных СП у 61,9% выявлялся высокий уровень ФНО- α и у 71,4% – высокий уровень фрагментов ЦК-18, что свидетельствовало о риске прогрессирования стеатоза в стеатогепатит. У пациентов с увеличенным уровнем ФНО- α отмечались достоверный рост уровня АЛАТ, числа лейкоцитов, тромбоцитов и падение уровня ЛПВП, а у пациентов с высоким уровнем ЦК-18 – рост содержания холестерина, что подтверждает патогенетическую роль этих показателей в развитии печеночно-клеточного повреждения и воспаления.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, печеночно-клеточное повреждение, апоптоз, цитокератин-18, ФНО- α .

Сведения об авторах:

Дуданова Ольга Петровна, профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», медицинский институт; пр. Ленина, д. 33, г. Петрозаводск, 185910, Республика Карелия, Россия; e-mail: odudanova@gmail.com;

Шиповская Анастасия Андреевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», медицинский институт; пр. Ленина, д. 33, г. Петрозаводск, 185910, Республика Карелия, Россия; e-mail: nostrick@inbox.ru;

Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории генетики ИБ КарНЦ РАН, ул. Пушкинская, д. 11, г. Петрозаводск, 185910, Республика Карелия, Россия; e-mail: irina7m@yandex.ru.

Для контактов:

Дуданова Ольга Петровна; e-mail: odudanova@gmail.com.

Как цитировать:

Дуданова О.П., Шиповская А.А., Курбатова И.В.

Маркеры печеночно-клеточного повреждения и воспаления при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (3):16-20.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 08.02.2017

Markers of hepatocellular injury and inflammation in early form of nonalcoholic fatty liver disease

O.P. Dudanova¹, A.A. Shipovskaya¹, I.V. Kurbatova²¹Petrozavodsk State University; ²Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the RAS (IB KarRC RAS), Petrozavodsk, Russia**Abstract**

The aim: to determine the diagnostic role of markers of inflammation and hepatocyte apoptosis in the early form of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) – hepatosteatosis (HS).

Materials and methods. 42 patients with HS were examined: men 23 (54.8%), women 19 (45.2%), at the age of (53.4 ± 11.1) years. The levels of cytokeratin-18 fragments (CK-18) (TPS ELISA test system, Biotech, Sweden), tumor necrotic factor alpha (TNF-α) (the test system “Human TNFα Platinum ELISA”, “eBioscience”, Austria), insulin (“Insulin TEST System”, USA) were detected. HOMA-IR was calculated. The statistical analysis was performed using the “StatGraphics 2.1” program using the Mann-Whitney U test, the Spearman rank correlation analysis.

Results. Despite the normal traditional parameters of hepatocellular inflammation, 61.9% of patients showed an increased level of TNF-α compared with healthy individuals and 71.4% – of the level of fragments of CK-18. We detected a significant increase in alanine aminotransferase, leukocytes, platelets and a decrease high-density lipoproteins in patients with increased TNF-α – (7.0 ± 1.2) pg/ml, compared with patients with normal TNF-α – (3.9 ± 1.2) pg/ml; and a significant increase in cholesterol in patients with elevated level of CK-18 – (214.7 ± 90.2) U/l against the normal level – (68.6 ± 13.2) U/l. The level of CK-18 in patients with a high content of TNF-α and CK-18 closely correlated with the level of cholesterol – r = +0.81 (p = 0.005) and r = +0.52 (p = 0.04), respectively, confirming its role in the development of hepatocyte apoptosis in HS.

Conclusion. Among the patients of the hepatosteatosis 61.9% had a high level of TNF-α and 71.4% had a high level of fragments of CK-18, which indicated a risk of progression of hepatosteatosis to steatohepatitis. In patients with an increased level of TNF-α significant increase in alanine aminotransferase, the number of leukocytes, platelets and the decline in HDL-C level was noted, and in patients with a high level of CK-18 – the increase in cholesterol level, which confirmed the pathogenetic role of these indicators in the development of hepatocellular damage and inflammation.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, hepatosteatosis, hepatocellular injury, apoptosis, cytokeratin-18, TNF-α.

The work was carried out with the financial support of the «Program for the development of the base University of «Petrozavodsk State University» for the period 2017-2021 – the project «High biomedical technologies for public health in the arctic and subarctic zones», within the framework of the project «Development of Screening Diagnostics Technology for Nonalcoholic Fatty Liver Disease In persons with overweight and metabolic syndrome» № 9173ГУ/2015 from 15.12.2015 of the program «U.M.N.I.K.» and state task № 0221-2014-0034.

REFERENCES

1. Wong V.W.-S., Wong G.L.-H., Choi P. C.-L., Chan A. W.-H., Li M. K.-P., Chan H.-Y. *et al.* Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: A prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010; 59: 969–974. DOI: 10.1136/gut.2009.205088.
2. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt A.D., Day C.P., Anstee Q.M. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical

management. *J. Hepatol.* 2015; 62 (5): 1148–1155. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.

3. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C., Marchesini G., Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005; 42 (1): 44–52. DOI: 10.1002/hep.20734.
4. Braumersreuther V., Viviani G. L., Mach F., Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (8): 727–735. DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.727.
5. He L., Deng L., Zhang Q., Guo J., Zhou J., Song W., Yuan F. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 9729107. DOI: 10.1155/2017/9729107.
6. Ivashkin V.T., Maevskaja M.V., Pavlov Ch.S., Tihonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O. *et al.* Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *RZhGGK*. 2016; 2: P. 24–42. Russian.
7. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaja L.A., Konev Ju.V., Seliverstov P.V. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic, symptoms, treatment guidelines were approved by the XV gastroenterological scientific society of Russia in 2015. *Jekspertmental'naja i klinicheskaja gastroenterologija*. 2015; 119 (7): 85–97. Russian.
8. Chauhan A., Adams D.H., Watson S.P., Lalor P.F. Platelets: No Longer Bystanders in Liver Disease. *Hepatology*. 2016; 64: 1774–1784. DOI 10.1002/hep.28526.
9. Garjani A., Safaeiyan A., Khoshbaten M. Association between platelet count as a noninvasive marker and ultrasonographic grading in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Hepat. Mon.* 2015; 15 (1): e24449. DOI: 10.5812/hepatmon.24449.
10. Saremi Z., Rastgoo M., Mohammadiyafard M., Bijari B., Akbari E. Comparison of platelet number and function between nonalcoholic fatty liver disease and normal individuals. *J. Res. Med. Sci.* 2017 Jun 21; 22: 75. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_711_16.
11. Yamada H., Umemoto T., Kawano M., Kawakami M., Kakei M., Momomura S.I. *et al.* High-density lipoprotein and apolipoprotein A-I inhibit palmitate-induced translocation of toll-like receptor 4 into lipid rafts and inflammatory cytokines in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 484 (2): 403–408. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.138.
12. Ioannou G.N. The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016; 27 (2): 84–95. DOI: 10.1016/j.tem.2015.11.008.

Authors:

Dudanova Olga P., DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University, Medical Institute, 33 Lenin pr., Petrozavodsk, 185910, the Republic of Karelia, Russia; e-mail: odudanova@gmail.com;

Shipovskaya Anastasiya A., Post-Graduate Student of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University, Medical Institute, 33 Lenin pr., Petrozavodsk, 185910, the Republic of Karelia, Russia; e-mail: nostrick@inbox.ru;

Kurbatova Irina V., Ph.D., Scientific Research Ass. Employer of the Laboratory for Genetics, IB KarRC RAS, 11 Pushkinskaya street, Petrozavodsk, 185910, the Republic of Karelia, Russia; e-mail: irina7m@yandex.ru.

Corresponding author:

Dudanova Olga P., e-mail: odudanova@gmail.com.

Suggested citation for this article:

Dudanova O.P., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V. Markers of hepatocellular injury and inflammation in early form of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologija Sankt-Peterburga*. 2017; (3):16-20.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.12-008.331.1-06:616.33-002.44-07

Поступила 30.02.2017

Практическая значимость оценки суточного профиля артериального давления у лиц с артериальной гипертензией в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями

О.В. Хлынова, Е.А. Шишкина, А.В. Туев

Пермский ГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Введение

На сегодняшний день проблема коморбидности является, несомненно, одной из самых сложных проблем из тех, с которыми сталкиваются практикующие врачи [1]. Особую актуальность нозологическая синтропия приобретает по отношению к широко встречающимся и социально значимым заболеваниям.

Хорошо известно, что АГ продолжает оставаться одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как в России, так и во всем мире [2]. В то же время доля больных с впервые выявленной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) за последние годы возросла в России с 18% до 26% [3]. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) среди взрослого населения нашей страны колеблется в пределах от 40% до 60%, причем у 45%–80% пациентов обнаруживается рефлюкс-эзофагит (РЭ) [4]. Таким образом, артериальная гипертензия (АГ) и кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются основными нозологическими формами современной кардиологии и гастроэнтерологии.

Учитывая вышесказанное, справедливо предположить, что сочетанное течение АГ и КЗЗ, встречающееся, по различным данным, у 11,6%–50% пациентов терапевтического профиля [5], является не просто случайным, а может иметь патогенетические и этиологические закономерности. Более того, не исключается взаимное отягощение при сочетании данных нозологий. Тем не менее, особенности такого сочетания остаются малоизученными, а порой и противоречивыми [6]. В этом отношении важны дальнейшие исследования патогенетической взаимосвязи КЗЗ и АГ с учетом характеристик суточного профиля артериального давления (АД) и клинико-эндоскопических параметров КЗЗ. Указанные обстоятельства предопределили актуальность и целесообразность выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Целью настоящей работы послужило изучение хронобиологических особенностей суточного профиля АД у пациентов с синтропией АГ и КЗЗ и определение взаимосвязей между параметрами суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и клинико-функциональными и эндоскопическими характеристиками КЗЗ у данной категории пациентов.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 69 мужчин в возрасте (35,37 ± 10,34) года. Группу пациентов с синтропией КЗЗ и АГ составили 44 пациента, у 21 из них наблюдалось сочетанное течение ЯБ ДПК и АГ, у 23 – сочетание ГЭРБ и АГ. Группа сравнения была представлена 25 пациентами с изолированной АГ. Все пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, длительно-

сти течения указанных заболеваний. Исследования проводились до назначения пациентам медикаментозной терапии, либо на фоне отмены ранее назначенной медикаментозной терапии АГ и ГЭРБ не менее чем за 72 часа. Для включения в группу наблюдения все пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; симптоматический характер АГ; ИБС; наличие искусственного водителя ритма сердца; некоронарогенные формы поражения миокарда; пороки сердца любой этиологии; хроническая сердечная недостаточность III и IV функциональных классов по NYHA; указание на острое расстройство мозгового кровообращения в анамнезе; признаки развития острого или обострения хронического инфекционного или паразитарного заболевания; злокачественные новообразования; патология эндокринных желез, наличие бронхообструктивных заболеваний; наличие сопутствующих заболеваний пищеварительной системы, включая желчнокаменную болезнь, вирусный гепатит, язвенный колит.

При клиническом обследовании больных проводились опрос и осмотр по традиционной схеме. Для верификации диагноза АГ использовались общепринятые рекомендации (ВНОК, 2008) [7].

При проведении суточного мониторирования АД (СМАД) использовали прибор системы «Кардиотехника-04-АД» («ИНКАРТ», Санкт-Петербург). Запись и обработка сигнала осуществлялись в соответствии с общепринятыми требованиями. Регистрация АД производилась двумя методами – осциллометрическим и аускультативным (по Короткову) с интервалом 15 минут днем и 30 минут во время сна. Длительность мониторирования составляла 24–25 часов. Для анализа суточного профиля АД использовались группы показателей: средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за временные промежутки 24 часа (САД²⁴, ДАД²⁴), период бодрствования (САД^{бодр}, ДАД^{бодр}), период сна (САД^{сон}, ДАД^{сон}); «нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ) как процент времени, в течение которого значения АД были выше пороговых величин 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью, и индексу площади (ИП) для САД и ДАД. В течение 2–4 часов после пробуждения изучался прирост АД по сравнению с ночными часами – утренний подъем АД (УП САД и УП ДАД) и скорость утреннего подъема АД (СУП АД).

Для верификации диагноза КЗЗ проводилась эзофагогастроудоденоскопия (ЭФГДС) с использованием гибких эндоскопов (аппарат «Olympus GIF F», Япония). Оценивалось состояние слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, эндоскопические критерии стадии ЯБ, а также размер, локализация язвенного дефекта, активность перилуцерозного воспаления. В процессе верификации ГЭРБ, согласно клинико-патогенетической классификации ГЭРБ по

Я.С. Циммерману (2008) [8], выделяли эндоскопически позитивную (рефлюкс-эзофагит) и изолированную эндоскопически негативную формы заболевания. Диагностировали степень тяжести эзофагита в соответствии с классификацией по Savary – Miller (1977) в модификации Ивашкина В.Т., Трухманова А.С. [9], наличие осложнений ГЭРБ, грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы статистического анализа Statistica 6 (Stat-Soft Inc., США). Для описания полученных данных использовались значения среднего (М) и стандартного отклонения. Зависимость между различными показателями определяли путем корреляционного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное нами обследование позволило выделить специфические особенности циркадных характеристик АД у больных с синтропией КЗЗ и АГ (n = 44). Установлено, что для указанной группы пациентов в целом характерна менее высокая гипертоническая нагрузка по сравнению с пациентами группы изолированной АГ (n = 25), что выражалось в значительно более низких значениях средних величин ДАД в дневные и ночные часы – (91,68 ± 6,89) мм рт. ст. против (99,76 ± 12,27) мм рт. ст., p = 0,002, и (82,68 ± 11,68) мм рт. ст. против (88,24 ± 19,51) мм рт. ст. соответственно (p = 0,004), а также ИВ АД и ИП АД в течение всех периодов мониторинга как для САД, так и для ДАД (см. табл. 1). Казалось бы, более «мягкое» течение АГ и лучшая переносимость гипертонической нагрузки у пациентов с сочетанием АГ и КЗЗ могли бы являться предиктором меньших осложнений у данной категории больных по сравнению с группой изолированной АГ. Тем не менее, при проведении сравнительного анализа показателей, характеризующих суточный ритм АД, у пациентов с изолированно протекающей АГ и пациентов с сочетанной патологией нами получена статистически значимая разница в величине скорости УП САД, которая была большей в группе пациентов АГ + КЗЗ – (31,16 ± 30,92) мм рт. ст./час против (17,95 ± 15,66) мм рт. ст./час, p = 0,005. Отметим, что показатели скорости УП ДАД также были достоверно выше в группе сочетанного течения АГ и КЗЗ – (24,92 ± 23,19) мм рт. ст./час против (13,12 ± 9,88) мм рт. ст./час, p = 0,048.

Известно, что нарастание величины и скорости подъема АД в утренние часы являются независимыми факторами риска гипертрофии миокарда ЛЖ и могут являться триггером каскада неблагоприятных в плане сердечно-сосудистых осложнений процессов [10]. Таким образом, полученные нами достоверные результаты свидетельствуют о том, что статистически значимое повышение СУП САД и ДАД в группе коморбидного течения АГ и КЗЗ может быть предиктором риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой изолированной АГ.

Дальнейшее изучение параметров СМАД в зависимости от особенностей клинического течения ЯБ ДПК и ГЭРБ в группах с сочетанным течением заболеваний также выявило определенные закономерности. Установлено, что значения скорости УП САД и ДАД были достоверно выше в группе пациентов с сочетанием АГ и ЯБ ДПК в стадии обострения (n = 8) в сравнении с группой пациентов с АГ, у которых ЯБ ДПК находилась в стадии ремиссии (n = 13) – (44,16 ± 41,40) мм рт. ст./час против (13,05 ± 0,92) мм рт. ст./час, p = 0,02, и (41,36 ± 31,14) мм рт.ст./час против (12,00 ± 4,27) мм рт. ст./час, p = 0,0003 соответственно. Значения средних величин САД и ДАД в ночные часы были достоверно меньше в группе пациентов с АГ и ЯБ ДПК в стадии обострения (n = 8) в сравнении с группой пациентов с АГ и ЯБ ДПК в стадии ремиссии (n = 13) – (119,44 ± 8,01) мм рт. ст. против (128,41 ± 6,28) мм рт. ст., p =

Таблица 1

Индексы нагрузки давлением АД у больных АГ и АГ + КЗЗ (М ± σ)

Показатели	Больные АГ n = 25	Больные АГ + КЗЗ n = 44; p ≤ 0,05
ИВ САД ²⁴ , %	53,77 ± 23,65	40,71 ± 22,16 p ₁₋₃ = 0,016
ИВ ДАД ²⁴ , %	38,15 ± 8,23	19,22 ± 18,63 p ₁₋₃ = 0,003
ИП ДАД ²⁴ , мм рт. ст.×мин	322,39 ± 190,23	109,46 ± 101,41 p ₁₋₃ = 0,003
ИВ ДАД _д , %	44,90 ± 30,93	23,57 ± 22,39 p ₁₋₃ = 0,003
ИП ДАД _д , мм рт. ст.×мин	299,28 ± 176,43	84,84 ± 19,59 p ₁₋₃ =0,005
ИВ ДАД _н , %	23,31 ± 3,04	9,07 ± 1,41 p ₁₋₃ =0,041

Примечание к таблице: ИВ САД_д и ИВ САД_н – индекс времени для систолического АД в дневное время и ночью соответственно; ИВ ДАД_д и ИВ ДАД_н – индекс времени для диастолического АД в дневное время и ночью соответственно; ИП САД_д и ИП САД_н – индекс площади для систолического АД в дневное время и ночью соответственно; ИП ДАД_д и ИП ДАД_н – индекс площади для диастолического АД в дневное время и ночью соответственно, n – количество обследованных.

0,006, и (73,77 ± 9,57) мм рт. ст. против (82,33 ± 7,49) мм рт. ст. соответственно, p = 0,001. Значения ИВ АД и ИП АД в течение всех периодов мониторинга как для САД, так и для ДАД также были достоверно ниже в группе пациентов с сочетанием АГ и ЯБ ДПК в стадии обострения (p < 0,05).

Также нами изучены параметры СМАД у больных с ассоциированным течением АГ и ГЭРБ в зависимости от различных клинико-эндоскопических вариантов ГЭРБ. Оказалось, что СУП САД в группе пациентов с сочетанием АГ и эндоскопически позитивной ГЭРБ (ЭПГБ) была достоверно выше в сравнении с этим показателем у пациентов, имевших сочетанное течение АГ и эндоскопически негативной ГЭРБ (ЭНГБ) – (53,00 ± 0,12) мм рт. ст./час против (47,06 ± 14,77) мм рт. ст./час, p = 0,027. Наличие ЭПГБ у больных АГ характеризовалось достоверным снижением средних значений САД – (116,37 ± 6,16) мм рт. ст. против (125,6 ± 10,79) мм рт. ст. (p = 0,002) и ДАД – (75,12 ± 11,34) мм рт. ст. против (85,93 ± 10,66) мм рт. ст. (p = 0,033) в ночные часы в сравнении с группой АГ и ЭНГБ. Среднесуточные значения ИВ ДАД, ИП ДАД в течение всех периодов мониторинга, а также ИВ САД и ИП САД в дневные и ночные часы в группе пациентов с сочетанием АГ и ЭПРБ были достоверно ниже в сравнении с группой пациентов с ассоциацией АГ и ЭНРБ (p < 0,05).

Выводы

1. Суточный профиль АД при сочетании АГ и КЗЗ имеет свои отличительные особенности. У пациентов с данной нозологической синтропией происходит достоверное снижение средних величин диастолического АД, индексов времени АД и индексов площади АД как для САД, так и для ДАД в течение всех периодов мониторинга. При этом скорость утреннего подъема САД и ДАД у пациентов с данной коморбидностью оказывается достоверно выше, чем при изолированной АГ.

2. Пациенты с коморбидным течением АГ и КЗЗ ввиду имеющегося у них чрезмерного ночного снижения АД, а также значимого повышения скорости УП САД и ДАД, имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий в сравнении с группой пациентов с изолированной АГ. Наибольшую сте-

пень риска следует ожидать у пациентов с АГ и ЯБ ДПК в стадии обострения, а также при синтропии АГ и РЭ.

3. Выявленные значимые корреляционные взаимосвязи параметров СМАД и клинико-эндоскопических вариантов КЗЗ свидетельствуют о влиянии степени эндоскопических изменений слизистой пищевода и ДПК на течение АГ при ее сочетании с КЗЗ, что, в свою очередь, может отражаться на прогнозе заболевания в целом. Таким образом, при попытке спрогнозировать течение АГ при ее сочетании с КЗЗ, следует опираться на эндоскопическую картину заболевания, так как тяжесть эндоскопических изменений слизистой эзофагогастроуденальной зоны коррелирует с проявлениями АГ.

4. Ведение данной категории пациентов требует более тщательного подбора антигипертензивных препаратов, коррекцию дозы и режима приема которых необходимо осуществлять с учетом степени эндоскопических изменений слизистой ДПК и пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Генез полиморбидности. Клиническая геронтология. 2001; 2: 3–5.
2. Kaplan N., Schachter M. New frontiers in hypertension. Lippincott Williams and Wilkins; 2002; 1: 5–9.
3. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Язвенная болезнь: современные подходы к диагностике и терапии. Лечащий врач. 2010; 7: 20–24.
4. Касумов Н.А. Рефлюкс-эзофагит: современное состояние проблемы. Хирургия. 2007; 4: 62–65.
5. Успенский Ю.П. Проблема сочетанной патологии в клинике гастроэнтерологии. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2005; 3–4: 33–36.
6. Туев А.В., Китаева Е.А., Хлынова О.В. Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями. Российский кардиологический журнал. 2010; 6: 4–7.
7. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6, прил. 2): 32.
8. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2009. – 416 с.
9. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (пособие для врачей). М.; 2005.
10. Manchia G.G. Effective ambulatory BP control in medical practice. Good news to be taken with caution. Hypertension. 2007; 49: 17–18.

Аннотация

Цель исследования: изучить особенности суточного профиля артериального давления (АД) у пациентов с ассоциированным течением артериальной гипертензии (АГ) и кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) и определить взаимосвязи параметров

суточного мониторирования артериального давления (СМАД) с клинико-функциональными и эндоскопическими характеристиками КЗЗ у данной категории пациентов.

Материалы и методы. Обследованы 69 мужчин (средний возраст $(35,37 \pm 10,34)$ года), из них 44 пациента с сочетанием АГ и КЗЗ, 25 пациентов – с изолированной АГ. Всем пациентам проводилось мониторирование АД при помощи аппарата «Кардиотехника-04-АД». Для верификации диагноза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) выполнялась эзофагогастроуденоскопия.

Результаты. У пациентов с синтропией АГ и КЗЗ суточный профиль АД имеет свои специфические особенности. При коморбидном течении заболеваний пациентов с АГ отличается достоверно более низкая гипертоническая нагрузка, более значимое повышение скорости утреннего подъема систолического и диастолического АД. Установлена зависимость параметров СМАД от особенностей клинического течения ЯБ ДПК и ГЭРБ в группах с сочетанным течением заболеваний.

Заключение. Пациенты с ассоциированным течением АГ и КЗЗ имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий в сравнении с группой пациентов с изолированной АГ. Наибольшую степень риска развития сердечно-сосудистых событий следует ожидать у пациентов с артериальной гипертензией и ЯБ ДПК в стадии обострения, а также при синтропии АГ и РЭ. Выявленные значимые корреляционные взаимосвязи параметров СМАД и клинико-эндоскопических вариантов КЗЗ свидетельствуют о влиянии степени эндоскопических изменений слизистой пищевода и ДПК на течение АГ при ее сочетании с КЗЗ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кислотозависимые заболевания, коморбидность, суточный профиль артериального давления.

Сведения об авторах:

Хлынова Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия;

Шишкина Екатерина Андреевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия;

Туев Александр Васильевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия.

Для контактов:

Шишкина Екатерина Андреевна, e-mail: e_kitaeva@rambler.ru.

Как цитировать:

Хлынова О.В., Шишкина Е.А., Туев А.В. Практическая значимость оценки суточного профиля артериального давления у лиц с артериальной гипертензией в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (3):21-24.

Сведения о конфликте интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 30.02.2017

The practical significance of the circadian arterial blood pressure profile evaluation in patients with arterial hypertension and acid-related diseases

O.V. Khlynova, E.A. Shishkina, A.V. Tuev

Perm State Medical University named after academician E.A.Wagner, Perm, Russia

Abstract

Aim: the aim of our study was to present the circadian characteristics of arterial blood pressure (ABP) and to determine the dependency of this characteristics with clinical and endoscopic parameters in patients with arterial hypertension (AH), associated with Acid-Related Diseases (ARD).

Materials and methods. 69 males with the average age (35.37 ± 10.34) years were included into a study. Among them 44 patients had associated course of AH and ARD, 25 patients suffered with isolated AH. 24-hours blood pressure monitoring and esophagogastroduodenoscopy were performed to verify the diagnosis.

Results. Patients with associated course of AH and ARD were found to have the specific features in circadian blood pressure profile. The comorbid patients were characterized with significant lower hypertensive indices, significant increase in morning speed of systolic and diastolic BP rise, which is considered to be negative for further clinical outcomes. The dependency of circadian BP parameters and clinical and endoscopic characteristics had been found in patients with comorbidity.

Conclusions. The comorbidity of ARD and AH can exacerbate the clinical course of AH and increase the cardiovascular risks in patients with associative diseases. Patients with AH and acute peptic ulcer disease, as well as individuals with AH and esophagitis are considered to have the highest risk of cardio-vascular events.

Keywords: arterial hypertension, acid-related diseases, comorbidity, circadian characteristics of blood pressure monitoring.

REFERENCES

1. *Lazebnik L.B., Drozdov V.N.* Genesis of Polymorbidity. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2001; 2: 3–5. Russian.
2. *Kaplan N., Schachter M.* New frontiers in hypertension. Lippincott Williams and Wilkins; 2002; 1: 5–9.
3. *Livzan M.A., Kostenko M.B.* Peptic Ulcer Disease: modern approaches in diagnosis and treatment. *Lechaschij Vrach.* 2010; 7: 20–24. Russian.
4. *Kasumov N.A.* Reflux-esophagitis: the present status of the problem. *Chirurgiya.* 2007; 4: 62–65. Russian.
5. *Uspenskiy Ju.P.* The problem of associated disease in gastroenterological clinics. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga.* 2005; 3–4: 33–36. Russian.
6. *Tuev A.V., Kitaeva E.A., Khlynova O.V.* The peculiarities of circadian blood pressure profile in patients with primary arterial hypertension and acid-related diseases. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2010; 6: 4–7. Russian.
7. *Russian Medical Society for Arterial Hypertension, All-Russian Scientific Society of Cardiology.* The diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2008; 7 (6, app. 2): 32. Russian.
8. *Zimmermann Ya.S.* Clinical Gastroenterology. Moskva; 2009. Russian.
9. *Ivashkin V.T.* The diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Moskva; 2005. Russian.
10. *Manchia G.G.* Effective ambulatory BP control in medical practice. Good news to be taken with caution. *Hypertension.* 2007; 49: 17–18.

Authors:

Khlynova Olga V., DSc, Professor, corresponding Member of RAS, Head of the Department of Hospital Therapy, Perm State Medical University named after E.A.Wagner (PSMU), 26 Petropavlovskaya street, Perm, 614990, Russia;

Shishkina Ekaterina A., PhD, assistant of the Department of Hospital Therapy, Perm State Medical University named after E.A.Wagner (PSMU), 26 Petropavlovskaya street, Perm, 614990, Russia;

Tuev Alexander V., DSc, Professor of the Department of Hospital Therapy, Perm State Medical University named after E.A.Wagner (PSMU), 26 Petropavlovskaya street, Perm, 614990, Russia.

Corresponding author:

Shishkina Ekaterina, e-mail: e_kitaeva@rambler.ru.

Suggested citation for this article:

Khlynova O.V., Shishkina E.A., Tuev A.V. The practical significance of the circadian arterial blood pressure profile evaluation in patients with arterial hypertension and acid-related diseases. *Gastroenterologija Sankt-Peterburga.* 2017; (3):21-24.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.33-002

Поступила 11.03.2017

Быстрый уреазный ХЕЛПИЛ®-тест: от моделирования к клинической практике

Е.Б. Аронова¹, Е.О. Коломина¹, М.А. Дмитриенко¹, А.В. Сварваль², Н.Г. Рощина²,
Е.С. Кунилова², М.В. Антипова³, И.А. Зарубова³

¹ООО «Ассоциация медицины и аналитики» (ООО «АМА»), ²НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,

³Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

Одной из наиболее распространенных инфекций в мире является инфекция *Helicobacter pylori* (НР). По современным оценкам примерно 50% населения планеты заражены данной инфекцией [1]. Хеликобактериоз является не только одним из факторов возникновения таких заболеваний желудочно-кишечного тракта, как хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома желудка, MALT-лимфома желудка [2–4], но и может быть причиной осложнения течения ишемической болезни сердца [5], риска перимплантата в ходе дентальных операций [6]. В связи с этим точная и своевременная диагностика инфекции является актуальным вопросом не только современной гастроэнтерологии, но и всей клинической медицины.

Согласно положению 3 Маастрихт V [7], в клинической практике при диагностике хеликобактерной инфекции быстрые уреазные тесты (БУТ) применимы в случае показания процедуры ФГДС и отсутствия противопоказания к взятию биоптата. При положительном результате тестирования необходимо срочно приступить к лечению.

БУТ имеют преимущество прикроватной диагностики, позволяя определить текущий статус инфекции попутно с эндоскопической процедурой, однако критикуются в связи с косвенным принципом детектирования бактерии. Это связано с тем, что тесты не выявляют саму бактерию, а определяют наличие уреазной активности в исследуемом биологическом материале. Известно, что в желудке человека помимо *Helicobacter pylori* обитают и другие уреазопродуценты, такие как *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*. Исследователи опасаются ложноположительной реакции на данные бактерии.

Быстрый уреазный тест базируется на принципе выявления уреазной активности в образце слизистой оболочки желудка, при этом выделение чистой культуры *Helicobacter pylori* не предусматривается. Источник этого вида активности остается неуточненным. Специфичность теста обеспечивается высоким уровнем продукции уреазы, свойственным НР. Прочие уреазопродуценты, присутствующие в желудке, обладают достоверно более низким уровнем продукции уреазы и манифестируют свою уреазную активность в достоверно более поздние, нежели НР, сроки [8]. Уреаза *Helicobacter pylori* имеет самую высокую удельную активность среди бактериальных уреаз [9].

Известно, что другие уреазоположительные бактерии, присутствующие в слизистой оболочке желудка, продуцируют значительно меньшее количество уреазы [10]. Это обстоятельство также делает биохимический метод определения НР специфичным.

Исследования по доказательству аналитической специфичности быстрых уреазных тестов не проводились в России и поэтому являются актуальными.

Одними из наиболее популярных быстрых уреазных тестов в российской практике являются ХЕЛПИЛ®-тесты, производимые ООО «Ассоциация медицины и аналитики», город Санкт-Петербург [11]. Тест-система ХЕЛПИЛ® используется многими учеными как референсный метод при проведении диагностики инфекции *Helicobacter pylori* [12–16]. На сегодняшний день данные тесты поставляются более чем в 3500 лечебных учреждений России, а также в страны ближнего и дальнего зарубежья.

Одним из приоритетных направлений политики компании «АМА» в области качества является обеспечение врачей средствами точной диагностики, поэтому компания постоянно проводит исследования, направленные на оценку диагностической эффективности выпускаемых тест-систем.

Цель исследования

Целью настоящей работы являлось подтверждение аналитической специфичности тест-системы ХЕЛПИЛ® в лабораторных условиях с использованием живых культур уреазопродуцентов ЖКТ, определение в лабораторных условиях аналитической чувствительности тест-системы к уреазе НР, оценка диагностической эффективности определения инфекции *Helicobacter pylori* по уреазной активности в клинической практике с использованием тест-системы ХЕЛПИЛ®.

Оценка аналитической специфичности тест-системы ХЕЛПИЛ®

Исследование по определению аналитической специфичности тестов проводили на базе ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Для доказательства аналитической специфичности быстрых уреазных тестов ХЕЛПИЛ® на тест-систему воздействовали разведениями микроорганизмов, которые являются уреазопродуцентами ЖКТ.

В работе использовали следующие культуры клеток:

- культуры клеток *Helicobacter pylori*, штаммы № 97 и № 115;
- культуры клеток *Staphylococcus aureus*, штаммы № 25923 и № 4858;
- культуры клеток *Proteus mirabilis*, штаммы № 377 и № 380;
- культуры клеток *Klebsiella pneumoniae*, штаммы № 403 и № 4973;

Для работы использовался набор для окраски мазков по Граму (ООО «БиолоТ», кат. № 3.2.30).

Для проведения исследований был сделан ряд последовательных разведений чистой культуры *Staphylococcus aureus*. Для этого бактериологической петлей брали пробу культуры с поверхности чашки Петри с обильным ростом *Staphylococcus aureus* и добавляли к 9 мл стерильной дистиллированной воды. Тщательно перемешивали и визуально сравнивали мутность полученной суспензии клеток с используемым для контро-

Результаты определения специфичности тест-системы ХЕЛПИЛ®

Микроорганизм	Результат проведения тестирования
<i>Staphylococcus aureus</i>	Изменение окраски отсутствовало в течение трех минут
<i>Proteus mirabilis</i>	Изменение окраски отсутствовало в течение трех минут
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Изменение окраски отсутствовало в течение трех минут

ля стандартом мутности. Путем последовательных добавлений петлей культуры клеток было получено разведение 10^9 КОЕ/мл по стандарту мутности.

Аналогично готовили ряд последовательных разведений чистой культуры *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*. Активность фермента уреазы штаммов *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* подтверждена по методу Заксе [17].

Специфичность лабораторно определяли воздействием на тест-систему разведениями 10^9 КОЕ/мл уреазопродуцентов. При проведении испытания открывали язычок теста и наносили на индикаторный диск по 2,6 мкл раствора соответствующего разведения. Плотнo закрывали язычок теста. Одновременно включали секундомер и наблюдали за изменением окраски индикаторного диска (рис. 1).

Полученные в ходе работы результаты представлены в таб. 1.

В течение трех минут (время, в течение которого возможно развитие окраски цветowego пятна при положительном результате тестирования) выбранные уреазопродуценты не выделили фермент, то есть результат тестирования считается отрицательным. Это показывает отсутствие срабатывания теста на выбранные культуры и подтверждает аналитическую специфичность тест-системы ХЕЛПИЛ®.

Оценка аналитической чувствительности тест-системы ХЕЛПИЛ® к уреазе *Helicobacter pylori*

Данные исследования также проводились на базе ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.

В работе использовали цветовую шкалу для внутреннего контроля качества устройства для экспресс-диагностики хеликобактериоза по уреазной активности биоптата (in vitro).

В качестве исследуемого материала был использован смыв чистой культуры НР с концентрацией микроорганизмов 10^9 КОЕ/мл, которая была определена по стандарту мутности. Далее были приготовлены разведения микроорганизмов до 10^7 – 10^6 КОЕ/мл. Определение активности уреазы в смыве чистой культуры НР проводили по методике определения уреазной активности раствора уреазы *Canavalia ensiformis* в глицерине.

Уреазная активность колоний НР в разведении КОЕ 10^9 /мл была определена лабораторно по методике [18] и соответствовала 42 е.а./мл бобовой уреазы.

Для выявления реакции тест-системы ХЕЛПИЛ® на индикаторный диск наносили 2,6 мкл суспензии с соответствующей концентрацией микроорганизмов. При помещении капли су-

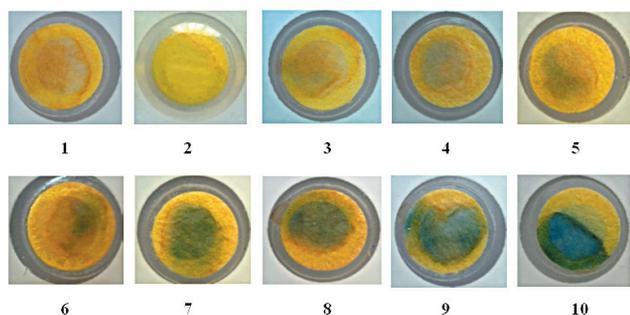


Рис. 1. Примеры перехода цвета индикаторного диска.

спензии на тест засекали время появления изменения цвета с помощью секундомера. Оценку производили по трем измерениям для трех партий тест-системы.

Полученные результаты исследований представлены в табл. 2.

Определен порог срабатывания тест-системы ХЕЛПИЛ®, который составил $1,30 \cdot 10^5$ КОЕ в пробе при уреазной активности $1,20 \cdot 10^{-3}$ е.а. в пробе.

Оценка диагностической специфичности тест-системы ХЕЛПИЛ®

Исследование по определению диагностической эффективности ХЕЛПИЛ-теста проводили на базе эндоскопического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» с ноября 2015 по март 2016 года. Диагностику инфекции НР проводили в ходе фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) среди пациентов, которых направляли на обследование из хирургического и терапевтического отделений. Всего в исследовании участвовали 54 пациента: 9 женщин (возраст от 21 года до 68 лет) и 45 мужчин (возраст от 18 до 82 лет).

Всем пациентам проводили ФГДС без местной анестезии с отбором по одному биоптату из трех отделов желудка: антрального, угла и тела. После извлечения биологический материал тут же использовали для определения уреазной активности с помощью тест-системы ХЕЛПИЛ® (форма выпуска «планшет»). Уреазную активность определяли по изменению цвета индикаторного диска тест-системы согласно инструкции производителя. Специально для проведения данного исследования была разработана цветовая шкала, по которой изменение цвета было оценено по десятибалльной шкале от желтого (0) до темно-синего (10). Положительной реакцией считали результаты с оценкой 3–10, отрицательными – результаты с оценкой 1–2 (рис. 1). После определения уреазной активности биоптаты помещались в формалин для транспортировки на гистологическое исследование. Гистология проводилась методом окрашивания биологического материала по Романовскому – Гимзе.

Диагностическую эффективность определения НР по уреазной активности биоптата проводили по методу [19]. В данном методе за установленное наличие инфекции НР (НР+) принимали присутствие у пациента хотя бы в одном из биоптатов при морфологическом исследовании 5% и более бациллярных форм микроорганизма, за отрицательный НР статус (НР-) – отсутствие НР по гистологии. Пациентов, у которых по результату гистологического исследования были только 100% кокки, исключали из исследования. Причиной исключения кокковых форм является сложность идентификации данных бактерий как НР.

Из общего количества пациентов инфицирование НР наблюдали по результатам гистологического метода у 39 пациентов, а отсутствие бактерий было отмечено у 12 пациентов; 3 результата были исключены из общего расчета в связи с тем, что морфологический метод показал присутствие 100% кокковых форм.

Уреазная активность была определена в 38 случаях (37 из них подтверждены гистологическим методом), отсутствие уреазной активности наблюдалось в 13 случаях (11 из них соответствовали отрицательному результату гистологии).

Таблица 2

Результаты определения чувствительности к бактериальной культуре HP тест-системы ХЕЛПИЛ® в лабораторных условиях

Концентрация микроорганизмов, КОЕ/мл	Содержание микроорганизмов в пробе 2,6 мкл, КОЕ	Уреазная активность раствора бобовой уреазы, е.а./мл	Уреазная активность в пробе, е.а	Время появления окраски, с
5·10 ⁹	1,30·10 ⁷	42,00	0,12	мгновенно
5·10 ⁸	1,30·10 ⁶	4,20	0,01	9,6 ± 1,7
5·10 ⁷	1,30·10 ⁵	0,42	1,20·10 ⁻³	25,0 ± 2,8
5·10 ⁶	1,30·10 ⁴	0,04	1,20·10 ⁻⁴	Реакция отсутствует

Таблица 3

Результаты определения чувствительности и специфичности HP по определению уреазной активности

		Гистология		Всего
		+	-	
ХЕЛПИЛ-планшет	+	37	1	38
	-	2	11	13
Всего		39	12	51

Чувствительность (Ч), %	94,9
Специфичность (С), %	92,0

Полученные результаты представлены в табл. 3.

При наличии 20%–50% бактерии в бациллярной форме тест-система ХЕЛПИЛ® показала хороший контрастный цветовой переход, изменение цвета составило от 5 до 10 баллов. Доля таких биопатов составила 82,8% всех положительных результатов.

Важно подчеркнуть, что для адекватного проведения ХЕЛПИЛ-теста и получения достоверного результата диагностического исследования инфекции *Helicobacter pylori* с использованием быстрых уреазных тестов необходимо строго соблюдать рекомендации по проведению тестирования, что подробно было исследовано, проанализировано и опубликовано нами ранее [20].

Заключение

Проведенные исследования доказали аналитическую специфичность тест-системы ХЕЛПИЛ® на уреазопродуцирующих культурах *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, обитающих в ЖКТ. Скорость выделения фермента уреазы и активность этого фермента существенно выше у бактерий *Helicobacter pylori*, чем у других уреазопродукторов ЖКТ. Только уреазы, продуцируемая HP, вызывает цветовой переход индикаторного диска в сторону положительной реакции в течение времени тестирования, заявленного производителем. Данные результаты подтверждают, что быстрые уреазные тесты, производимые компанией «АМА», позволяют диагностировать именно инфекцию *Helicobacter pylori*, а не другие уреазопродукторы.

Также лабораторно определены количество микроорганизмов в суспензии по стандарту мутности и уреазная активность по методу определения активности уреазы бобовых. Результаты показывают, что тест-система ХЕЛПИЛ обладает высокой чувствительностью к ферменту уреазе. Пороговым значением определения является 0,42 е.а./мл в пересчете на бобовую уреазу.

Исследования данной тест-системы, проведенные в клинических условиях, подтвердили, что рассматриваемый инвазивный метод обладает достаточно высокими показателями диагностической эффективности – чувствительность 94,9%, специфичность 92,0%. Аналогичные значения показателей диагностической эффективности были получены в более ранних

исследованиях и клинических испытаниях, в том числе при сравнении с зарубежными аналогами [21].

Из всего вышесказанного можно сделать заключение, что тест-система ХЕЛПИЛ® (ООО «Ассоциация медицины и аналитики»), широко используемая в России, обладает высокими показателями чувствительности и специфичности и обеспечивает достоверную диагностику инфекции *Helicobacter pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

- Morgan D.R., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016: chap 51.
- Chey W.D. Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Am. J. Gastroenterol. 2017; 112 (2): 212–239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563.
- Gisbert J.P. *Helicobacter pylori*-related diseases. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 38 (Suppl. 1): 39–48. DOI: 10.1016/S0210-5705(15)30018-2.
- Приворотский В.Ф., Луннова Н.Е. Хронические гастриты и гастродуодениты у детей. Рос. сем. врач. 2003; 7 (1): 50–61.
- Павлов О.Н. *Helicobacter pylori*-ассоциированное воспаление у больных с острым коронарным синдромом. Клиницист. 2011; 5 (3): 43–49.
- Шевела Т.Л., Походенько-Чудакова И.О. *Helicobacter pylori* как этиологический фактор развития патологических воспалительных процессов в костной ткани челюстей после операции дентальной имплантации. Новости хирургии. 2016; 24 (2): 157–161. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.2.157.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. 2017;66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Григорьев П.Я., Жуховицкий В.Г., Яковенко Э.П., Таланова Е.В. Показания и методы исследования больных на *Helicobacter pylori*. Федеральный гастроэнтерологический центр при РКБ № 2 МЗ РФ, ГКБ им. С.П. Боткина. 1999. URL: <http://www.nedug.ru/lib/lit/therap/01oct/therap160/therap.htm> (дата обращения 02.12.2016).
- Mobley H.L.T., Cortesia M.J., Rosenthal L.E., Jones B.D. Characterization of urease from *Campylobacter pylori*. J. Clin. Microbiol. 1988; 26 (5): 831–836.

10. Me'graud F., Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clinical microbiology reviews*. 2007; 20 (2): 280–322. DOI: 10.1128/CMR.00033-06.
11. Назаров В.Е., Анзрече Б.С., Кузьмин-Крутецкий М.И., Фридман Р.С. Диагностика *H. pylori* при язвенной болезни и ее осложнениях. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017; (1): 93–94.
12. Березкина О.Н., Иванова О.Н., Мельчанова Г.М. Гастриты у детей Республики Саха (Якутия). *Вестник СВФУ*. 2014; 3: 153–158.
13. Кунакбаева Е.Г., Вахрушев Я.М. Изучение реактивной и личной тревожности, качества жизни у пациентов с диспепсией в амбулаторно-поликлинических условиях. *Архив внутренней медицины*. 2016; 5 (31): 30–32. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-30-32.
14. Назаров В.Е., Воскресенская Е.А., Ценева Г.Я., Кокорина Г.И., Богумильчик Е.А. Общесоматическая форма нерсинноза – новая «терапевтическая» инфекция в гастроэнтерологической практике. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6 (3): 76.
15. Фазульязнова А.И., Фазылов В.Х. Клинико-патогенетическое значение выявления *H. pylori* у больных хронической HCV-инфекцией. *Практическая медицина*. 2014; 7 (83): 95–98.
16. Яшинов А.А., Ханина Ю.С. О роли *Helicobacter pylori* при желчно-каменной болезни. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 54: 124.
17. Сидоров М.А., Скородумов Д.И., Федотов В.Б. Определитель зоопатогенных микроорганизмов. Справочник. М: Колос; 1995.
18. Bergmeyer H.U., Gawehn K., Grassl M. *Methods of Enzymatic Analysis* (Bergmeyer, H.U., ed) 2nd ed. Volume I. New York, NY: Academic Press, Inc.; 1974. P. 515–516.
19. Fletcher R.H. Interpretation of Diagnostic Tests. *Indian. J. Pediatr*. 2000; 67 (1): 49–53. <https://DOI.org/10.1007/BF02802642>.
20. Дмитриенко М.А., Дмитриенко В.С., Коломина Е.О., Киреев А.И., Паролова Н.И. Развитие быстрых уреазных тестов для диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. *Дневник казанской медицинской школы*. 2016; II (IV): 81–86.
21. Конорев М.Р., Матвеев М.Е., Крылов Ю.В., Комлева Е.Н., Коваленко Т.В. Сравнительная оценка эффективности быстрого уреазного теста Хелпилл для диагностики *Helicobacter pylori* в желудке и двенадцатиперстной кишке. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2012; 3: 63–72.

Аннотация

Проведена валидация быстрого уреазного теста ХЕЛПИЛ[®], производимого компанией «АМА»: в лабораторных условиях подтверждена аналитическая специфичность тест-системы. Доказано, что тест-система ХЕЛПИЛ[®] позволяет диагностировать именно инфекцию *Helicobacter pylori*, а не другие уреазопродукенты,

населяющие ЖКТ. Определена аналитическая чувствительность: порог срабатывания тест-системы на уреазную активность культуры *Helicobacter pylori* составил 1,30·10⁵ КОЕ в пробе при уреазной активности 1,20·10⁻³ е.а. в пробе. Клинически получены показатели диагностической эффективности тест-системы ХЕЛПИЛ[®]: чувствительность 94,9%, специфичность 92,0%.

Ключевые слова: диагностика, *Helicobacter pylori*, тест-система.

Сведения об авторах:

Аронова Екатерина Борисовна, кандидат технических наук, доцент, заместитель директора по качеству ООО «Ассоциация медицины и аналитики», 18-я линия В.О., д. 3, а/я № 9, Санкт-Петербург, 199034, Россия;

Коломина Елена Олеговна, начальник научно-технического отдела ООО «Ассоциация медицины и аналитики», 18-я линия В.О., д. 3, а/я № 9, Санкт-Петербург, 199034, Россия;

Дмитриенко Марина Александровна, кандидат технических наук, генеральный директор ООО «Ассоциация медицины и аналитики», 18-я линия В.О., д.3, а/я № 9, Санкт-Петербург, 199034, Россия;

Сварваль Алена Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории идентификации патогенов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ул. Мира, д. 14, Санкт-Петербург, 197101, Россия;

Рощина Наталия Георгиевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией идентификации патогенов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ул. Мира, д. 14, Санкт-Петербург, 197101, Россия;

Кунилова Елена Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ул. Мира, д. 14, Санкт-Петербург, 197101, Россия;

Антипова Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Литейный пр., д. 56, Санкт-Петербург, 194104, Россия;

Зарубова Ирина Анатольевна, врач-эндоскопист высшей категории СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Литейный пр., д. 56, Санкт-Петербург, 194104, Россия.

Для контактов:

Аронова Екатерина Борисовна, e-mail: info@amamed.ru.

Как цитировать:

Аронова Е.Б., Коломина Е.О., Дмитриенко М.А., Сварваль А.В., Рощина Н.Г., Кунилова Е.С., Антипова М.В., Зарубова И.А. Быстрый уреазный ХЕЛПИЛ[®]-тест: от моделирования к клинической практике. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017; (3):25-29.

Сведения о конфликте интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 11.03.2017

Rapid urease HELPIL® test: from modeling to clinical practice

E.B. Aronova¹, E.O. Kolomin¹, MA Dmitrienko¹, A.V.Svarval², N.G. Roshchina², E.S. Kunilova², M.V. Antipova³, I.A. Zarubova³¹Association of Medicine and Analytics (AMA), ²Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur,³SPB Mariinsky Hospital, Saint-Petersburg, Russia

Summary

The validation of the rapid urease test HELPIL®, produced by the company “AMA”, was carried out: the analytical specificity of the test system was confirmed in the laboratory. It is proved that the HELPIL® test system allows to diagnose *Helicobacter pylori* infection, and not other urease-producers inhabiting the GIT. Analytical sensitivity was determined: the limit of the test system’s response to the urease activity of the *Helicobacter pylori* culture was 1.30·10⁵ CFU in the sample (urease activity 1.20·10⁻³ Units in the sample). Clinically obtained indices of the diagnostic efficiency of the HELPIL® test system, which are: sensitivity 94.9% and specificity 92.0%.

Keywords: diagnostic, *Helicobacter pylori*, test-system.

REFERENCES

- Morgan D.R., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. eds. *Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016: chap 51.
- Chey W.D. Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112 (2): 212–239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563.
- Gisbert J.P. *Helicobacter pylori*-related diseases. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 38 (Suppl. 1): 39–48. DOI: 10.1016/S0210-5705(15)30018-2.
- Privorotsky V.F., Luppova N.E. Chronic gastritis and gastroduodenitis in children. *Ros. sem. vrach.* 2003; 7 (1): 50–61. Russian.
- Pavlov O.N. *Helicobacter pylori*-associated inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Klinicist.* 2011; 5 (3): 43–49. Russian.
- Shevela T.L., Pohodenko-Chudakova I.O. *Helicobacter pylori* as an etiological factor of the development of pathological inflammatory processes in the bone tissue of the jaundice after the operation of dental implantation. *Novosti hirurgii.* 2016; 24 (2): 157–161. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.2.157. Russian.
- Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. 2017;66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Grigoryev P.Ya., Zhukhovitsky V.G., Yakovenko E.P., Talanova E.V. Indications and methods for studying patients with *Helicobacter pylori*. The Federal Gastroenterological Center at the RKB No. 2 of the Ministry of Health of the Russian Federation, City Clinical Hospital named after S.P. Botkin. 1999. Available from: URL: <http://www.nedug.ru/lib/lit/therap/01oct/therap160/therap.htm> (02.12.2016). Russian.
- Mobley H.L.T., Cortesia M.J., Rosenthal L.E., Jones B.D. Characterization of urease from *Campylobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 1988; 26 (5): 831–836.
- Me’graud F., Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clinical microbiology reviews.* 2007; 20 (2): 280–322. DOI: 10.1128/CMR.00033-06.
- Nazarov V.E., Apareche B.S., Kuzmin-Krutetsky M.I., Fridman R.S. Diagnosis of *H. pylori* in peptic ulcer disease and its complications. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2017; (1): 93–94. Russian.
- Berezkina O.N., Ivanova O.N., Melchanova G.M. Gastritis in children of the Republic of Sakha (Yakutia). *Vestnik SVFU.* 2014; 3: 153–158. Russian.
- Kunakbaeva E.G., Vakhrushev Ya.M. Study of reactive and personal anxiety, quality of life in patients with dyspepsia in outpatient settings. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2016; 5 (31): 30–32. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-30-32. Russian.
- Nazarov V.E., Voskresenskaya E.A., Tseneva G.Ya., Kokorina G.I., Bogumilchik E.A. The general form of iersiniosis is a new “Therapeutic” infection in gastroenterological practice. *Infekcija i immunitet.* 2016; 6(3):76. Russian.
- Fazulimova A.I., Fazylov V.Kh. Clinical and pathogenetic significance of the appearance of *H. pylori* in patients with chronic HCV infection. *Prakticheskaja medicina.* 2014; 7 (83): 95–98. Russian.
- Yashnov A.A., Khamina Yu.S. About the role of *Helicobacter pylori* in cholelithiasis. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012; 54: 124. Russian.
- Sidorov M.A., Skorodumov D.I., Fedotov V.B. The determinant of zoonotic microorganisms. *Directory. M: Kolos; 1995.* Russian.
- Bergmeyer H.U., Gawehn K., Grassl M. *Methods of Enzymatic Analysis* (Bergmeyer, H.U., ed) 2nd ed. Volume I. New York, NY: Academic Press, Inc.; 1974. P. 515–516.
- Fletcher R.H. Interpretation of Diagnostic Tests. *Indian. J. Pediatr.* 2000; 67 (1): 49–53. <https://DOI.org/10.1007/BF02802642>.
- Dmitrienko M.A., Dmitrienko V.S., Kolomina E.O., Kireev A.I., Parolova N.I. Development of rapid urease tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Dnevnik kazanskoj medicinskoj shkoly.* 2016; II (IV): 81–86. Russian.
- Konorev M.R., Matveenko M.E., Krylov Yu.V., Komleva E.N., Kovalenko T.V. Comparative evaluation of the effectiveness of the rapid urease test Helpil for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in the stomach and duodenum. *Immunopatologija, allergologija, infektologija.* 2012; 3: 63–72. Russian.

Authors:

Aronova Ekaterina B., PhD of Technical Sciences, Associate Professor, Deputy Director for Quality of Association of Medicine and Analytics, 18th Line, 3 VO, PO No. 9, St. Petersburg, 199034, Russia;
Kolomina Elena O., Head of the Scientific and Technical Department of Association of Medicine and Analytics, 18th Line, 3 VO, PO No. 9, St. Petersburg, 199034, Russia;
Dmitrienko Marina A., PhD of Technical Sciences, General Director of Association of Medicine and Analytics, 18th Line, 3 VO, PO No. 9, St. Petersburg, 199034, Russia;
Svarval Alena V., PhD of Medical Sciences, Senior Research Associate of the Laboratory for the Identification of Pathogens of Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, улица Мира, дом 14, Санкт-Петербург, 197101, Россия;
Roshina Natalia G., PhD of Biological Sciences, Head of the Laboratory for the Identification of Pathogens of Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur. 14 Mira Street, St. Petersburg, 197101, Russia;
Kunilova Elena S., Junior Researcher, Laboratory of Medical Bacteriology Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur. 14 Mira Street, St. Petersburg, 197101, Russia;
Antipova Maria V., PhD of Medical Sciences, Head of Endoscopy Department in SPB Mariinsky Hospital, 56 Liteiny prospect, St. Petersburg, 194104, Russia;
Zarubova Irina A., Doctor-Endoscopist of the Highest Category in SPB Mariinsky Hospital, 56 Liteiny prospect, St. Petersburg, 194104, Russia.

Corresponding author:

Aronova Ekaterina, e-mail: info@amamed.ru.

Suggested citation for this article:

Aronova E.B., Kolomin E.O., Dmitrienko M.A., Svarval A.V., Roshchina N.G., Kunilova E.S., Antipova M.V., Zarubova I.A. Rapid urease HELPIL® test: from modeling to clinical practice. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2017; (3):25-29.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.33-002.2

Поступила: 23.01.2017

Инфекция *Helicobacter pylori* и железodefицитная анемия

Ю.П. Успенский^{1,2}, Н.В. Барышникова^{2,3}, Ю.А. Фоминных²¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

До настоящего времени продолжаются научные споры об истинной роли *H. pylori*: выступает ли данный микроб инициатором, триггером или просто свидетелем разнообразных патологических изменений в организме человека [1], в том числе и гематологических манифестаций, и как влияет присутствие этого микроорганизма на течение и исход заболеваний крови.

Проблема хронических железodefицитных состояний является высоко актуальной для врачей широкого круга специальностей. Важным остается вопрос определения этиологических факторов развития железodefицитной анемии (ЖДА). Это обусловлено отсутствием более чем в 30% случаев выявления причины возникновения анемического состояния, что неизбежно затрудняет подбор адекватной и эффективной терапии пациентов [2]. В медицинской литературе среди вероятных причин развития железodefицитной анемии неясной этиологии указывают и инфекцию *H. pylori* [3].

Из данных Пятого Маастрихтского консенсуса следует, что существуют доказательства сопряженности инфекции *H. pylori* и ЖДА неясной этиологии. При выявлении этого микроорганизма пациентам с ЖДА показано проведение эрадикационной терапии [4]. Ассоциация между инфицированием *H. pylori* и необъяснимой ЖДА была установлена как в отношении взрослой, так и детской популяции [5]. Современные метаанализы показали, что проведение антихеликобактерной терапии способствует коррекции анемии, увеличению уровня гемоглобина, в частности у пациентов с анемией средней и тяжелой степени [6–7]. Некоторые рекомендации национального уровня рассматривают эрадикацию *H. pylori* как способ лечения ЖДА при отсутствии изменений по данным фиброэзофагогастроэноскопии и фиброколоноскопии [8].

Возможные патологические реакции, посредством которых *H. pylori* участвует в возникновении и развитии железodefицитного состояния, до конца не изучены. Далее попытаемся разобраться в патогенетических механизмах развития и прогрессирования железodefицитного состояния в организме *H. pylori*-позитивных пациентов.

Впервые С. Dufour и соавторы (1993) описали исчезновение симптомов рефрактерной ЖДА неясной этиологии у семилетнего мальчика после удачного лечения *H. pylori*-ассоциированного гастрита, что позволило думать о возможной причинной роли инфекции *H. pylori* в возникновении анемического состояния [9, 10].

Масштабные эпидемиологические исследования были проведены в Дании (n = 2794) [11], США (n = 1806) [12], Германии (n = 1806) [13] и выявили достоверно более низкий уровень сывороточного железа у инфицированных *H. pylori* больных, чем у неинфицированных обследованных [14, 15].

При инфицировании *H. pylori* происходит сенсибилизация всего организма, как и при проникновении в организм любого чужеродного агента, обладающего антигенными свойствами. Для возникновения заболеваний, связанных с иммунными нарушениями, описаны различные механизмы: *H. pylori*

взаимодействует с тучными клетками, инициируя высвобождение медиаторов; *H. pylori*, вступая в качестве полноценных антигенов, вызывает аллергические реакции в организме человека; *H. pylori* снижает барьерную функцию кишечника, обуславливая поступление аллергенов в кровь за счет реакции неполного гидролиза нутриентов [1].

Предполагаемый механизм, лежащий в основе внежелудочной *H. pylori*-ассоциированной патологии, связан с непосредственным воздействием бактерии, то есть активацией воспаления наряду с высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления и последующим формированием системных эффектов, что приводит к возникновению мимикрии антигенов данного микроорганизма под антигены организма хозяина [1].

R. Pellicano и M. Rizzetto предложили в качестве одного из возможных механизмов влияния *H. pylori* на абсорбцию железа снижение продукции гепсидина гепатоцитами в ответ на повышение продукции интерлейкина-6 [16]. Кроме того, необходимо отметить, что интерлейкин способствует увеличению концентрации белка острой фазы – α 1-антитрипсина, который ингибирует эритропоэз путем нарушения связывания ферритина с рецепторами к трансферрину и интернализации комплекса рецептор трансферрина – трансферрин [17].

Интересные результаты были получены L. Keenan и соавторами при изучении влияния *H. pylori* в опытах in vivo. Было установлено, что при достаточных запасах железа хеликобактерная инфекция не вызывает железodefицит у мышей, тогда как при имеющемся в организме железodefиците усугубляет его вплоть до анемии [18]. Другие ученые объясняют возникновение железodefицитного состояния как следствие кровопотери из эрозий слизистой оболочки желудка.

Описаны механизмы захвата железа из полости желудка самим *H. pylori*, которому для поддержания своей жизнедеятельности необходим этот микроэлемент. *H. pylori* относится к разряду микроорганизмов, которые поглощают и используют для существования значительное количество железа [19, 20, 21]. Так же, как и другие грамотрицательные бактерии, он способен вступать в сложные конкурентные взаимоотношения за железо. *Helicobacter pylori* синтезирует сидерофор фенолятного или гидроксоматного типа, который соединяется с ферратом сидерофилов с последующей экстракцией железа с поверхности клеток. Также под воздействием активных ферментов уреазы и муциназы, продуцируемых *H. pylori*, происходит непосредственный лизис клеток с извлечением железа, переваривание гемоглобина и усвоение гема с образованием сидерофора, позволяющих извлекать железо макроорганизма.

Известно, что некоторые штаммы *H. pylori* способны поглощать алиментарное железо, конкурируя при этом с хозяином и отражая борьбу макро- и микроорганизма за доступность к источнику железа [22]. Однако до сих пор ни один из исследователей не смог подтвердить роль конкретных штаммов *H. pylori* в развитии ЖДА.

Группой ученых во главе с L. Dhaenens проведено сравнение потребности в железе четырех различных *Helicobacter*, персистирующих в слизистой оболочке желудка: *H. pylori*, *H. felis*, *H. acinonyx*, *H. mustelae*, и 5 разновидностей *Helicobacter*, колонизирующих кишечник: *H. fennelliae*, *H. cinaedi*, *H. muridarum*, *H. bilis*, *H. hepaticus*. Было выявлено, что виды *Helicobacter* из желудка, за исключением *H. pylori*, использующего железо из человеческого лактоферрина, получают железо для своей жизнедеятельности из гема и гемоглобина [23]. Другие разновидности *Helicobacter* из кишечника способны использовать для своего роста достаточно широкий диапазон источников железа (бычий и человеческий лактоферрин, трансферрин, гем и гемоглобин). Обнаруженная у *H. pylori* способность использовать человеческий лактоферрин как источник железа доказывает особую вирулентность данной инфекции [24].

Ряд авторов склоняются к точке зрения возможного развития *H. pylori*-ассоциированного пангастрита с последующим формированием ахлоргидрии, снижением секреции аскорбиновой кислоты желудочного сока и уменьшением всасывания железа [19]. Известно, что при pH желудочного сока более 4 эта кислота окисляется в биологически неактивную форму. Данный механизм отображает опосредованное влияние *H. pylori* на биодоступность железа. Аскорбиновая кислота попадает в желудочный сок путем активной секреции из плазмы крови [16, 25]. Около 80% железа, которое поступает в организм с пищей, находится в окисленном состоянии, обладает низкой биодоступностью, образует крупные, легко агрегирующие комплексы с OH^- , а также с другими анионами и водой. Освобождению железа из этих соединений и восстановлению его в двухвалентную биодоступную форму способствуют низкие значения pH и аскорбиновая кислота желудочного сока, которая является самым важным «усиливающим агентом» абсорбции негемового железа. Этот факт даже был положен в основу гипотезы, что железо, как и витамин B_{12} , имеет свой собственный внутренний фактор, которым и является аскорбиновая кислота [26]. По данным ряда исследований, инфекция *H. pylori* снижает концентрацию аскорбиновой кислоты желудочного сока, причем эффект этот более выражен при инфицировании цитотоксическими CagA^+ штаммами. Человек в отличие от млекопитающих, которые синтезируют эту кислоту в печени из глюкозы, не имеет специфического фермента галолактонооксидазы, и потребность в аскорбиновой кислоте удовлетворяется только алиментарным путем [27].

Рядом работ установлено, что у *H. pylori*-позитивных больных имеется более низкий уровень сывороточного ферритина и железа по сравнению с *H. pylori*-негативными больными [20, 21], причем у больных с атрофическим гастритом, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*, эти показатели были наиболее низкими [19].

Американские исследователи под руководством V.M. Cardenas ретроспективно изучили данные 7462 *H. pylori*-позитивных пациентов и пришли к выводу, что инфекция *H. pylori* связана с пониженным уровнем ферритина в сыворотке крови, но не имеет связи с уровнями эритроцитарного протопорфирина, насыщения трансферрина и гемоглобина. Согласно точке зрения этих ученых, наличие инфекции *H. pylori* повышает риск развития дефицита железа и железодефицитной анемии в 1,4 и 2,6 раза соответственно [28].

Другая группа американских ученых во главе с С. Ненгу провела популяционное исследование с целью оценки распространенности дефицита железа, ЖДА и инфекции *H. pylori* среди проживающих на Аляске детей школьного возраста из семей с низким социально-экономическим уровнем жизни. В исследование были включены 688 детей в возрасте 7–11 лет, средний возраст составил $(9,5 \pm 1,4)$ года, 51% из

них были мальчики из 10 поселений юго-западной Аляски; основную массу включенных в исследование детей (85%) составляли коренные жители (эскимосы). Критерием исключения было лечение препаратами железа. НР выявляли с помощью: уреазного дыхательного теста с использованием мочевины, содержащей изотоп углерода ^{13}C , а также серологического метода с определением специфических антител к *H. pylori*. У 263 (38,3%) детей был диагностирован дефицит железа. Анемия была выявлена у 15,2% обследованных, средний уровень гемоглобина составил 123 г/л. Уреазный дыхательный тест был положительным у 578 (86,5%) детей. Серологическая диагностика подтвердила инфекцию *H. pylori* у 446 (67,2%) школьников. Анализ полученных данных свидетельствовал, что дети с положительным результатом теста имели большую вероятность железодефицита, чем неинфицированные, однако его распространенность была сходной как среди серопозитивных (39%), так и серонегативных (36%) обследованных. Таким образом, американские ученые подтвердили важную роль *H. pylori* в развитии ЖДА. Данная группа исследователей считала, что причиной железодефицита у инфицированных *H. pylori* детей является хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта, так называемая анемия воспаления как следствие развития патологического процесса [29].

Группа итальянских педиатров по ретроспективным данным описала исследование 102 детей в возрасте 10–12 лет с ЖДА и *H. pylori*-инфекцией по наличию положительного антигена в кале [30, 31].

Перекрестное исследование в группе детей старше 7 лет с низким социально-экономическим статусом из Мехико свидетельствовало о наличии взаимосвязи между инфекцией *H. pylori* и железодефицитом [32].

Была высказана еще одна гипотеза, согласно которой предполагалось, что мутация в $\text{prf}g$ -гене *H. pylori* связана с развитием ЖДА. Но Y. Choe и соавторам, выдвинувшим эту гипотезу, не удалось обнаружить факты, которые бы ее подтвердили [33, 34].

K. Muhsen и соавторы нашли статистически достоверную взаимосвязь низкого уровня ферритина и серологически подтвержденного наличия *Helicobacter pylori* с CagA^+ статусом среди арабско-израильских детей в возрасте до 5 лет. В старших возрастных группах такая корреляция отсутствовала [35].

В противоречие вышеуказанным работам по результатам данных перекрестного исследования в странах Латинской Америки (Аргентине, Бразилии, Боливии, Кубе, Мехико, Венесуэле) значимая корреляция между железодефицитной анемией и инфекцией *H. pylori* не была выявлена [36].

Анализ данных исследовательских работ о взаимосвязи инфекции *H. pylori* и ЖДА свидетельствует о том, что еще далеко не все известно об истинном характере взаимодействия между *H. pylori* и развитием железодефицитного состояния. В ходе дальнейших исследований необходимо расшифровать конкретные механизмы этого процесса, а также разработать тактику лечения железодефицита у *H. pylori*-инфицированных. В этом смысле сложно не согласиться с высказыванием M. Blaser, который, резюмировав всю неоднозначность проблемы инфекции *H. pylori*, сказал: «...тот, кто ищет простые ответы на вопрос, каким образом *H. pylori* вызывает развитие различных *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, несомненно, будет разочарован. Проблема чрезвычайно сложна» [9].

Таким образом, вышеуказанная информация по взаимосвязи инфекции *H. pylori* и заболеваний крови диктует необходимость продолжения исследований как во взрослой, так и в детской популяции.

Эффективность эрадикационной терапии при ЖДА

После верификации *H. pylori* у больных ЖДА неясной этиологии определение эффективного и безопасного лечения является важной задачей каждого клинициста. Результаты антихеликобактерной терапии по данным ряда авторов чрезвычайно оптимистичны, данные других исследователей не говорят о ее высокой эффективности.

Существует целый ряд публикаций о нормализации ферростатуса у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и рефрактерной ЖДА после удачной эрадикационной терапии без дополнительного приема железосодержащих препаратов [37, 38, 39]. После успешной эрадикации у лиц, инфицированных *H. pylori*, исчезают симптомы анемии, рефрактерной к терапии препаратами железа [33, 38, 40].

Аналогичные данные были описаны В. Annibale и соавторами по результатам наблюдения за 30 инфицированными *H. pylori* больными с симптомами рефрактерной необъяснимой ЖДА. Данным пациентам была проведена эрадикационная терапия, препараты железа в курс лечения не входили. Через 12 месяцев у лиц с успешной эрадикацией показатели красной крови нормализовались. У пациентов после неудачной эрадикационной терапии показатели красной крови практически не изменились [41].

Турецкие исследователи проводили эрадикацию инфекции *H. pylori* (амоксциллин, кларитромицин, лансопразол) у 140 детей в возрасте от 6 до 16 лет, далее исследовали уровень гемоглобина, ферритина, наличие антигена *H. pylori* в кале. Дети были разделены на три группы в зависимости от количества гемоглобина, среднего размера эритроцита и уровня ферритина. После эрадикации *H. pylori* отмечено выраженное и статистически достоверное повышение уровней гемоглобина и ферритина в сыворотке крови без назначения терапии препаратами железа [42].

М. Копно и соавторы в ходе экспериментальной работы назначали пациентам с *H. pylori*-инфекцией и рефрактерной железodefицитной анемией ингибитор протонной помпы в сочетании с двумя антибактериальными препаратами. Далее в отдаленные сроки наблюдения (между 27 и 50 месяцами после эрадикационной терапии) признаки анемии не выявлялись [43].

Результаты педиатрического исследования среди 219 детей в возрасте от 7 до 11 лет, инфицированных *H. pylori* (подтверждено проведением уреазного дыхательного теста с меченой ^{13}C мочевиной), свидетельствовали, что процент детей с дефицитом железа и анемией через 14 месяцев после проведения эрадикационной терапии не уменьшался. В связи с получением таких данных было высказано предположение, что за указанный промежуток времени не удается полностью купировать повреждения слизистой оболочки желудка, вызванные *H. pylori*, поэтому было проведено еще одно наблюдение спустя 40 месяцев после эрадикации. В ходе исследования оценивалось влияние эрадикации на выраженность дефицита железа (сывороточный уровень ферритина ниже 22,47 пмоль/л) и анемии (уровень гемоглобина ниже 115 г/л). Через 40 месяцев клиническая оценка была проведена у 176 детей. Как оказалось, 44 из 85 детей (52% обследованных) в исследуемой группе, которой проводилась эрадикационная терапия, и 53 (58%) из 91 в контрольной группе имели дефицит железа (скорригированный относительный риск 0,92, 95% доверительный интервал, 0,68–1,26); 4 ребенка (5%) и 17 детей (19%) соответственно страдали железodefицитной анемией (скорригированный относительный риск 0,25, 95% доверительный интервал, 0,09–0,73). После проведенной эрадикационной терапии реинфицирование отмечалось у 33 (52%) из 64 детей. У *H. pylori*-отрицательных детей дефицит железа (скорригированный относительный риск 0,62, 95% доверительный

интервал, 0,38–1,01) и железodefицитная анемия (скорригированный относительный риск 0,22, 95% доверительный интервал, 0,03–1,50) были выражены меньше по сравнению с пациентами с положительными результатами обследования на *H. pylori* [9]. Таким образом, эрадикационная терапия привела к умеренному снижению распространенности дефицита железа и к выраженному уменьшению распространенности железodefицитной анемии.

По мнению ряда ученых, поступление избыточного количества железа (как с пищей, так и с лекарственными препаратами) влияет на тяжесть инфекционного процесса, снижает общую резистентность макроорганизма. Присутствие экзогенного железа приводит к усилению размножения *H. pylori*. Поэтому в лечении больных с железodefицитной анемией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, рекомендовано использовать эрадикационную терапию с включением ингибитора протонной помпы и антибактериальных препаратов в течение двух недель [39, 43] без дополнительного приема препаратов железа.

В то же время в медицинской литературе присутствует большое количество информации о необходимости дополнения эрадикационной терапии препаратами железа для успешного лечения железodefицита у пациентов на фоне инфекции *H. pylori*.

М. Kostaki, S. Fessatou, T. Karpathios показали эффективность ферротерапии у детей с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, без признаков эзофагогастроинтестинального кровотечения, после антихеликобактерной терапии. По мнению этой группы исследователей ферротерапию необходимо назначать пациентам только после успешного проведения эрадикации [44].

М. Konno и соавторы считают, что проводимая пероральная ферротерапия восстанавливает и поддерживает нормальный уровень железа, однако после ее прекращения анемия вновь возвращается. Данная группа исследователей доказала, что традиционно используемая коррекция дефицита железа возмущает железodefицитной анемией при хеликобактерной инфекции оказывается оправданной после успешной эрадикационной терапии [43].

Большинство ученых согласны с необходимостью проведения эрадикационной терапии с учетом современных рекомендаций и региональных модификаций у пациентов с ЖДА неясной этиологии, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. Для более стойкого терапевтического эффекта после успешной эрадикации следующим этапом лечения *H. pylori*-позитивных пациентов с железodefицитной анемией является назначение железосодержащих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеевко Г.Д. *Helicobacter pylori* и внегастральные проявления. Украинский терапевтический журнал. 2004; 2: 95–99.
2. Nahon S., Lahmek P., Massard J., Lesgourgues B., Mariaud de Serre N., Traissac L. et al. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? *Helicobacter*. 2003; 8 (6): 573–580.
3. Yilmaz A., Candan F., Turan M. Coffee phagia and iron-deficiency anaemia: a possible association with *Helicobacter pylori*. *J. Health Popul. Nutr.* 2005; 23 (1): 102–103.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. Queiroz D.M.M., Harris P.R., Sanderson I.R. et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One* 2013; 8: e68833. [https://DOI.org/10.1371/journal.pone.0068833](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068833).

6. Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection; meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010; 45 (6): 665–676. DOI: 10.3109/00365521003663670.
7. Qu X.-H., Huang X.-L., Xiong P. et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (7): 886–896.
8. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S. et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011; 60 (10): 1309–1316. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
9. Бабак О.Я., Зеленая И.И. Хеликобактерная инфекция и железodefицит. Современное состояние проблемы. *Сучасна Гастроентерологія.* 2005; 6 (26): 82–85.
10. Dufour C., Brisgotti M., Fabretti G. et al. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993; 17: 225–232.
11. Milman N., Rosenstock S., Andersen L. et al. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology.* 1998; 115 (2): 268–274.
12. Parkinson A.J., Gold B.D., Bulkow L. et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7 (6): 885–893.
13. Berg G., Bode G., Blettner M. et al. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: A population based study among 1806 adults in Germany. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (4): 1014–1024.
14. Peach H.G., Bath N.E., Farish S.J. *Helicobacter pylori* infection: an added stressor on iron status of women in the community. *Med. J. Australia.* 1998; 169: 188–278.
15. Seo J.K., Ko J.S., Choi K.D. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a sero-epidemiologic study in Korea. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17 (7): 754–761.
16. Pellicano R., Rizzetto M. Is hepcidin the bridge linking *Helicobacter pylori* and anemia of chronic infection? A research proposal. *Panminerva Medica.* 2004; 46 (3): 165–174.
17. Byrd T.F., Horwitz M.R. Regulation of transferrin receptor expression and ferritin content in human ononuclear phagocytes: coordinate upregulation by iron transferrin and down-regulation by interferon gamma. *Clin. Invest.* 1999; 91: 969–972.
18. Husson M.O., Legrand D., Spik G. et al. Iron acquisition by *Helicobacter pylori*: importance of human lactoferrin. *Infect. Immun.* 1993; 61: 2694–2701.
19. Baysoy G., Ertem D., Ademoglu E. et al. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 38 (2): 146–151.
20. Capurso G., Lahner E., Marcheggiano A. et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (11): 1753–1761.
21. Ciacci C., Sabbatini F., Cavallaro R. et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig. Liver Dis.* 2004; 36 (7): 455–460. DOI: 10.1016/j.dld.2004.02.008.
22. Annibale B., Capurso G., Martino G. et al. Iron deficiency anaemia and *Helicobacter pylori* infection. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000; 16 (4): 515–519.
23. Dhaenens L., Szczebara F., Van Nieuwenhuyse S., Husson M.O. Comparison of iron uptake in different *Helicobacter* species. *Res. Microbiol.* 1999; 150 (7): 475–481.
24. Dhaenens L., Szczebara F., Husson M.O. Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.* 1997; 65 (2): 514–548.
25. Sherman P.M., Lin F.Y. Extradigestive manifestation of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can. J. Gastroenterol.* 2005; 19 (7): 421–426.
26. Lehours P., Menard A., Dupout S. et al. Evaluation of the association of nine *Helicobacter pylori* virulence factors with strains involved in low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Infect. Immun.* 2004; 72: 880–888.
27. Odum L., Andersen L.P. Investigation of *Helicobacter pylori* ascorbic acid oxidating activity. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1995; 10 (3–4): 289–294.
28. Cardenas V.M., Mulla Z.D., Ortiz M., Graham D.Y. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163 (2): 127–134. DOI: 10.1093/aje/kwj018.
29. Baggett H.C., Parkinson A.J., Muth P.T., Gold B.D., Gessner B.D. Endemic Iron Deficiency Associated With *Helicobacter pylori* Infection Among School-Aged Children in Alaska. *Pediatrics.* 2006; 117 (3): e396–404. DOI: 10.1542/peds.2005-1129.
30. Ferrara M., Capozzi L., Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematology.* 2009; 14 (5): 282–285. DOI: 10.1179/102453309X12473408860181.
31. Ferrara M., Capozzi L., Russo R. Influence of *Helicobacter pylori* infection associated with iron deficiency anaemia on growth in pre-adolescent children. *Haematology.* 2009; 14 (3): 173–176. DOI: 10.1179/102453309X402287.
32. Vilchis J., Duque X., Mera R. et al. Association *Helicobacter pylori* infection and height of Mexican children of low socioeconomic level attending boarding schools. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009; 81 (6): 1091–1096. DOI: 10.4269/ajtmh.2009.09-0107.
33. Choe Y.H., Kim S.K., Hong Y.C. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch. Dis. Child.* – 2003; 88 (2): 178–183.
34. Choe Y.H., Kwon Y.S., Jung M.K. et al. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anaemia in adolescent female athletes. *J. Pediatr.* 2001; 139: 100–104.
35. Muhsen K., Barak M., Shifnaidel L. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with low serum ferritin levels in Israel Arab children: a seroepidemiologic study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49: 262–264.
36. Santos I.S., Boccio J., Davidsson L. et al. *Helicobacter pylori* is not associated with anaemia in Latin America: results from Argentina, Brazil, Bolivia, Cuba, Mexico and Venezuela. *Public Health Nutr.* 2008; 12: 1862–1870. <https://doi.org/10.1017/S1368980009004789>.
37. Yoshimura M., Hirai M., Tanaka N. et al. Remission of severe anemia persisting for over 20 years after eradication of *Helicobacter pylori* in cases of Menetrier's disease and atrophic gastritis: *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in iron deficiency anemia. *Intern. Med.* 2003; 42: 971–978.
38. Diop S., Aouba A., Varet B. Reversal of iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Presse Medicale.* 2004; 33 (21): 1517–1518. (Article in French).
39. Hacıhanefioglu A., Edebalı F., Celebi A. et al. Improvement of complete blood count in patients with iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Hepato-Gastroenterology.* 2004; 51 (55): 313–315.
40. Barabino A. *Helicobacter pylori*-related iron deficiency anemia: a review. *Helicobacter.* 2002; 7 (2): 71–76.
41. Annibale B., Marignani M., Monarca B. et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131 (9): 668–672.
42. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышников Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. – СПб.: ИнформМед; 2011. 387 с.
43. Konno M., Muraoka S., Takahashi M. et al. Iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31: 52–58.
44. Kostaki M., Fessatou S., Karpathios T. Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162 (3): 177–179.

Аннотация

В обзоре представлены данные о взаимосвязи инфекции *Helicobacter pylori* и железодефицитной анемии неясной этиологии, а также о позитивном влиянии эрадикационной терапии на течение анемии у данной категории пациентов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, железодефицитная анемия, эрадикация.

Сведения об авторах:

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ул. Вавиловых, д. 14, Санкт-Петербург, 195257, Россия;

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры

внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, младший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ИЭМ, ул. Вавиловых, д. 14, Санкт-Петербург, 195257, Россия;

Фоминых Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ул. Вавиловых, д. 14, Санкт-Петербург, 195257, Россия.

Для контактов

Барышникова Наталья Владимировна,

e-mail: baryshnikova_nv@mail.ru.

Как цитировать:

Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и железодефицитная анемия.

Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (3):30-36.

Сведения о конфликте интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 23.01.2017

Helicobacter pylori infection and iron-deficiency anemia

Y.P.Uspenskiy^{1,2}, N.V.Baryshnikova^{2,3}, YA.Fominykh²¹St-Petersburg State Pediatric University; ²Pavlov First St-Petersburg State Medical University; ³Science Research Institute, St-Petersburg, Russia

Abstract

In this review we presented data of many modern researches about interaction between *Helicobacter pylori* infection and unexplainable iron-deficiency anemia and also about positive effect of eradication therapy for such anemic patients.

Key words: *Helicobacter pylori*, iron-deficiency anemia, eradication therapy.

REFERENCES

1. Fadeenko G.D. *Helicobacter pylori* and extra-gastric manifestations. Ukrain'skij terapevtichnij zhurnal. 2004; 2: 95–99. Ukrainian.
2. Nahon S., Lahmek P., Massard J., Lesgourgues B., Mariaud de Serre N., Traissac L. et al. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? *Helicobacter*. 2003; 8 (6): 573–580.
3. Yilmaz A., Candan F., Turan M. Coffee phagia and iron-deficiency anaemia: a possible association with *Helicobacter pylori*. *J. Health Popul. Nutr.* 2005; 23 (1): 102–103.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. Queiroz D.M.M., Harris P.R., Sanderson I.R. et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One* 2013; 8: e68833. [https://DOI.org/10.1371/journal.pone.0068833](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068833).
6. Yuan W., Li Yumin, Yang Kehu et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010; 45 (6): 665–676. DOI: 10.3109/00365521003663670.
7. Qu X.-H., Huang X.-L., Xiong P. et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (7): 886–896.
8. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S. et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011; 60 (10): 1309–1316. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
9. Babak O.Ya., Zelenaya I.I. *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency. The current state of the problem. *Suchasna Gastroenterologija*. 2005; 6 (26): 82–85. Ukrainian.
10. Dufour C., Brisgotti M., Fabretti G. et al. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993; 17: 225–232.
11. Milman N., Rosenstock S., Andersen L. et al. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology*. 1998; 115 (2): 268–274.
12. Parkinson A.J., Gold B.D., Bulkow L. et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7 (6): 885–893.
13. Berg G., Bode G., Blettner M. et al. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: A population based study among 1806 adults in Germany. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (4): 1014–1024.
14. Peach H.G., Bath N.E., Farish S.J. *Helicobacter pylori* infection: an added stressor on iron status of women in the community. *Med. J. Australia*. 1998; 169: 188–278.
15. Seo J.K., Ko J.S., Choi K.D. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a sero-epidemiologic study in Korea. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17 (7): 754–761.
16. Pellicano R., Rizzetto M. Is hepcidin the bridge linking *Helicobacter pylori* and anemia of chronic infection? A research proposal. *Panminerva Medica*. 2004; 46 (3): 165–174.
17. Byrd T.F., Horwitz M.R. Regulation of transferrin receptor expression and ferritin content in human mononuclear phagocytes: coordinate upregulation by iron transferrin and down-regulation by interferon gamma. *Clin. Invest.* 1999; 91: 969–972.
18. Husson M.O., Legrand D., Spik G. et al. Iron acquisition by *Helicobacter pylori*: importance of human lactoferrin. *Infect. Immun.* 1993; 61: 2694–2701.
19. Baysoy G., Ertem D., Ademoglu E. et al. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 38 (2): 146–151.
20. Capurso G., Lahner E., Marcheggiano A. et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (11): 1753–1761.
21. Ciacci C., Sabbatini F., Cavallaro R. et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig. Liver Dis.* 2004; 36 (7): 455–460. DOI: 10.1016/j.dld.2004.02.008.
22. Annibale B., Capurso G., Martino G. et al. Iron deficiency anaemia and *Helicobacter pylori* infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2000; 16 (4): 515–519.
23. Dhaenens L., Szczebara F., Van Nieuwenhuysse S., Husson M.O. Comparison of iron uptake in different *Helicobacter* species. *Res. Microbiol.* 1999; 150 (7): 475–481.
24. Dhaenens L., Szczebara F., Husson M.O. Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.* 1997; 65 (2): 514–548.
25. Sherman P.M., Lin F.Y. Extragastric manifestation of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can. J. Gastroenterol.* 2005; 19 (7): 421–426.
26. Lehours P., Menard A., Dupout S. et al. Evaluation of the association of nine *Helicobacter pylori* virulence factors with strains involved in low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Infect. Immun.* 2004; 72: 880–888.
27. Odum L., Andersen L.P. Investigation of *Helicobacter pylori* ascorbic acid oxidating activity. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1995; 10 (3–4): 289–294.
28. Cardenas V.M., Mulla Z.D., Ortiz M., Graham D.Y. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163 (2): 127–134. DOI: 10.1093/aje/kwj018.
29. Baggett H.C., Parkinson A.J., Muth P.T., Gold B.D., Gessner B.D. Endemic Iron Deficiency Associated With *Helicobacter pylori* Infection Among School-Aged Children in Alaska. *Pediatrics*. 2006; 117 (3): e396–404. DOI: 10.1542/peds.2005-1129.
30. Ferrara M., Capozzi L., Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematology*. 2009; 14 (5): 282–285. DOI: 10.1179/102453309X12473408860181.
31. Ferrara M., Capozzi L., Russo R. Influence of *Helicobacter pylori* infection associated with iron deficiency anaemia on growth in pre-adolescent children. *Haematology*. 2009; 14 (3): 173–176. DOI: 10.1179/102453309X402287.
32. Vilchis J., Duque X., Mera R. et al. Association *Helicobacter pylori* infection and height of Mexican children of low socioeconomic level attending boarding schools. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009; 81 (6): 1091–1096. DOI: 10.4269/ajtmh.2009.09-0107.

33. *Choe Y.H., Kim S.K., Hong Y.C.* The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch. Dis. Child.* – 2003; 88 (2): 178–183.
34. *Choe Y.H., Kwon Y.S., Jung M.K. et al.* *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anaemia in adolescent female athletes. *J. Pediatr.* 2001; 139: 100–104.
35. *Muhsen K., Barak M., Shifnadel L. et al.* *Helicobacter pylori* infection is associated with low serum ferritin levels in Israel Arab children: a seroepidemiologic study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49: 262–264.
36. *Santos I.S., Boccio J., Davidsson L. et al.* *Helicobacter pylori* is not associated with anaemia in Latin America: results from Argentina, Brazil, Bolivia, Cuba, Mexico and Venezuela. *Public Health Nutr.* 2008; 12: 1862–1870. [https://DOI.org/10.1017/S1368980009004789](https://doi.org/10.1017/S1368980009004789).
37. *Yoshimura M., Hirai M., Tanaka N. et al.* Remission of severe anemia persisting for over 20 years after eradication of *Helicobacter pylori* in cases of Menetrier's disease and atrophic gastritis: *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in iron deficiency anemia. *Intern. Med.* 2003; 42: 971–978.
38. *Diop S., Aouba A., Varet B.* Reversal of iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Presse Medicale.* 2004; 33 (21): 1517–1518. (Article in French).
39. *Hacihanefioglu A., Edebali F., Celebi A. et al.* Improvement of complete blood count in patients with iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Hepato-Gastroenterology.* 2004; 51 (55): 313–315.
40. *Barabino A.* *Helicobacter pylori*-related iron deficiency anemia: a review. *Helicobacter.* 2002; 7 (2): 71–76.
41. *Annibale B., Marignani M., Monarca B. et al.* Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131 (9): 668–672.
42. *Uspenskiy Yu.P., Suworov A.N., Baryshnikova N.V.* *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. – SPb.: InformMed; 2011. 387 p. Russian.
43. *Konno M., Muraoka S., Takahashi M. et al.* Iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31: 52–58.
44. *Kostaki M., Fessatou S., Karpathios T.* Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162 (3): 177–179.

Authors:

Uspenskiy Yury P., DSc, Head of Faculty Therapy Department of St-Petersburg State Pediatric University, Professor of the Internal Disease Department of Stomatologic Faculty of Pavlov First St-Petersburg State Medical University, 14 Vavilovkykh, St-Petersburg, 195257, Russia;

Baryshnikova Natalia V., PhD, Associate Professor of the Internal Disease Department of Stomatologic Faculty of Pavlov First St-Petersburg State Medical University, junior researcher of molecular microbiology department in Science Research Institute, 14 Vavilovkykh, St-Petersburg, 195257, Russia;

Fominykh Yulia A., PhD, Associate Professor of the Internal Disease Department of Stomatologic Faculty of Pavlov First St-Petersburg State Medical University, 14 Vavilovkykh, St-Petersburg, 195257, Russia.

Corresponding author:

Baryshnikova Natalia V., e-mail: baryshnikova_nv@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Uspenskiy Y.P., Baryshnikova N.V., Fominykh Y.A. Helicobacter pylori infection and iron-deficiency anemia. Gastroenterologija Sankt-Peterburga. 2017; (3):30-36.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.33-002.2:615.838.97

Поступила 09.02.2017г

Влияние питьевых минеральных вод на секреторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хроническим гастритом. Оптимизация питьевого режима

М.Н. Рустапов

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Введение

Хронический гастрит занимает одну из лидирующих позиций среди заболеваний органов пищеварения [1, 2, 3, 4, 5] и по данным некоторых авторов встречается у 30%–80% взрослого населения глобальной популяции [11, 12, 8]. Заболевание поражает лиц наиболее молодого трудоспособного возраста, на длительное время лишает их работоспособности, может явиться причиной тяжелых осложнений [11, 12], в связи с чем лечение таких больных и профилактика дальнейшего прогрессирования процесса являются актуальными. Целенаправленное патогенетическое лечение ХГ может явиться профилактикой развития ЯБДК и рака желудка [1, 2, 11, 13, 5, 8, 9].

Одним из основных направлений патогенетической терапии хронического гастрита является снижение продукции соляной кислоты в желудке, то есть борьба с гиперацидным синдромом [13, 14, 15, 16]. Она может быть реализована на всех этапах секреторного процесса, в том числе и на конечных этапах образования соляной кислоты париетальной клеткой [17, 18]. С этой целью в клинической гастроэнтерологии используются различные антисекреторные и антагонистные препараты [19, 20]. Однако их применение не всегда приводит к желаемым результатам [21, 12]. У 25% пациентов встречается резистентность к антисекреторным препаратам, то есть препарат не вызывает повышение рН более чем на 2 ед. от исходного уровня. Многие препараты действуют неселективно, имеют ряд побочных эффектов. У некоторых больных встречается аллергическая реакция на прием этих препаратов или имеются противопоказания к их применению, особенно при полиморбидности, ныне весьма распространенной. Кроме того, из-за высокой стоимости современных антисекреторных препараты доступны не всем нуждающимся в них.

После открытия *Helicobacter pylori* и доказательства ее этиопатогенетического значения, основой лечения ряда заболеваний, в том числе хронического гастрита и язвенной болезни, стало устранение этой бактерии [10].

Тройная терапия, включающая один из ингибиторов протонного насоса и два антибиотика (кларитромицин и амоксициллин или метронидазол), предусмотренная первым Маастрихтским консенсусом, стала универсальной с тех пор, и была рекомендована всеми консенсусами по всему миру. Однако большинство последних исследований показывают, что эта комбинация потеряла эффективность и часто позволяет излечить максимально 70% пациентов, а это ниже целевого 80%-го уровня [9]. В результате успешного лечения инфекции *H. pylori* кислотность в желудке может увеличиваться, уменьшаться или вовсе не меняться. Одним из основных объяснений неэффективности тройной терапии является сохранение высокой кислотности после успешной эрадикации *H. pylori*. Влияние эрадикационной терапии на секреторную функцию желудка зависит от исходного паттерна гастрита [9].

Таким образом, достижение снижения кислотности в желудке остается одной из центральных проблем при лечении заболеваний гастродуоденальной зоны. В то же время при хроническом гастрите и дуоденальной язве продолжение приема кислотосупрессивных препаратов после курса эрадикационной терапии международными консенсусами не рекомендуется. Исключением является язва желудка.

Для повышения эффективности эрадикационной терапии рекомендуется повышение дозы ингибиторов протонного насоса. Однако при таком подходе повышается риск возникновения ряда нежелательных ситуаций, включая синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. [9, 26]. Такая ситуация обуславливает поиск безопасных альтернативных вариантов снижения кислотности в желудке при лечении пациентов с хроническим гастритом и другими кислотозависимыми заболеваниями. В связи с этим применение нефармакологических факторов при лечении больных ХГ оказывается не только актуальным, но и социально значимым. Питьевые минеральные воды являются одним из основных нефармакологических факторов при лечении больных с заболеваниями гастродуоденальной системы [2, 22, 3].

В литературе описано применение питьевых минеральных вод при эрадикационной терапии как добавление к основным препаратам или изолированно в *in vitro* исследованиях [27, 28]. В данной работе мы не ставим перед собой цель изучить влияния питьевых минеральных вод на *Helicobacter pylori*. Несмотря на обширную литературу и большой практический опыт, вопрос о действии питьевых минеральных вод при лечении этой категории больных не может считаться полностью решенным. Это, в частности, касается влияния их на основные патогенетические звенья этих заболеваний – функциональное состояние желудка, трофику гастродуоденальной системы, а также механизмы, регулирующие эти процессы. Это объясняется тем, что действие питьевых минеральных вод изучалось в основном при комплексном лечении, включающем разнообразные бальнеофакторы и медикаменты. В этом случае отнести терапевтический эффект на счет только изучаемой минеральной воды не представляется возможным.

Цель исследования

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей действия питьевых минеральных вод в монорежиме на секреторную функцию желудка у больных хроническим гастритом, а также оптимизация питьевого режима при указанном заболевании.

Материал и методы исследования

Нами обследованы 88 пациентов с хроническим гастритом. Пациенты случайным образом были разделены на две сходные

Изменение базального уровня pH желудка и двенадцатиперстной кишки под влиянием курса питьевого лечения у больных 1-й группы

Расположение датчиков	Исходный уровень pH	Число больных	До лечения $M_1 \pm m_1$	После лечения $M_2 \pm m_2$	p
Тело желудка	всего	36	1,29 ± 0,04	1,9 ± 0,11	p < 0,001
	не более 1,5	24	1,09 ± 0,03	1,8 ± 0,14	p < 0,001
	более 1,5	12	1,69 ± 0,03	2,12 ± 0,16	p < 0,025
Антральный отдел желудка	всего	36	1,75 ± 0,18	2,73 ± 0,22	p < 0,001
	не более 2,0	31	1,44 ± 0,05	2,6 ± 0,2	p < 0,001
	более 2,0	5	3,62 ± 0,68	3,52 ± 1,2	p > 0,1
Двенадцатиперстная кишка	всего	36	4,54 ± 0,21	5,78 ± 0,25	p < 0,001
	не более 4,0	13	3,33 ± 0,20	5,26 ± 0,27	p < 0,001
	более 4,0	23	5,23 ± 0,16	6,07 ± 0,2	p < 0,01

по клинической характеристике группы, которые были сопоставимы по возрасту и полу. В первой группе 48 пациентов получали в курсе лечения дегазированную и подогретую до 38°C сульфатную кальциево-магниевую-натриевую питьевую минеральную воду с минерализацией 3,9 г/л по 150–200 мл три раза в день за 1,5 ч до приема пищи в течение 28–30 дней. Во второй группе 40 пациентов получали в курсе лечения дегазированную и подогретую до 38°C сульфатную кальциево-магниевую-натриевую питьевую минеральную воду минерализации 3,9 г/л по 150–200 мл три раза в день за 30 минут до приема пищи в течение 28–30 дней. Методически работа была поставлена таким образом, что в качестве лечебного фактора использовалась только изучаемая питьевая минеральная вода на фоне диетического питания, без добавления каких-либо других бальнеологических, физиотерапевтических факторов или медикаментозных средств. В этих условиях полученный терапевтический эффект можно было отнести к действию изучаемой минеральной воды.

Исследование секреторной функции желудка проводили фракционным методом с применением субмаксимального гистаминового теста. Определяли характер базальной и стимулированной гистамином секреции по показателям часового напряжения секреции желудочного сока, содержания общей и свободной соляной кислоты, дебит-часа свободной соляной кислоты, пепсина в желудочном соке.

Изучение влияния питьевых минеральных вод на кислотообразующую функцию желудка (КОФЖ) и кислотонейтрализующую функцию желудка (КНФЖ) и ощелачивание двенадцатиперстной кишки (ДПК) проводили методом внутрижелудочной и внутридуоденальной pH-метрии с помощью трехэлектродных зондов, один из которых располагали в теле, другой – в антральном отделе желудка, третий – в полости двенадцатиперстной кишки (ДПК). Установку зонда контролировали рентгенологически. Исследования проводили однократно до и после приема 200 мл минеральной воды в начале и в конце курса лечения. Эзофагогастродуоденоскопия была проведена всем пациентам. Все исследования проводили до и после проведенного курса питьевого лечения.

Результаты и обсуждение

Характерными жалобами для больных хроническим гастритом являлись боли в эпигастральной области тупого ноющего характера (95,45%), тяжесть в эпигастральной области (52,27%), горечь во рту (37,12%), диспепсические явления – отрыжка (86,36%), изжога (84,09%).

Наблюдения показали, что курсовое лечение с использованием сульфатной кальциево-магниевую-натриевой минеральной

воды по классической методике за 1,5 ч до приема пищи приводит к улучшению течения хронического гастрита у большинства обследованных больных. У 95% больных отмечено исчезновение или значительное уменьшение болевого синдрома. У 94% больных исчезли диспепсические явления. Наряду с этим отмечались определенные изменения секреторной функции желудка: произошло снижение исходно повышенной валовой секреции базального сока, содержания в ней свободной соляной кислоты, количества пепсина, а также дебит-часа свободной соляной кислоты. Что же касается стимулированной гистамином секреции, то можно отметить только снижение повышенных показателей дебит-часа свободной соляной кислоты.

Нами показано, что однократное введение 200 мл сульфатной кальциево-магниевую-натриевой минеральной воды оказывает двухфазное действие на показатели pH различных отделов желудка и ДПК. Вначале происходит увеличение базального pH (снижение кислотности в теле, антральном отделе желудка), связанное с разведением и ощелачиванием желудочного сока – фаза ощелачивания, после которой наступала вторая фаза – постепенный возврат pH к исходному уровню. Изменение базального уровня pH желудка и двенадцатиперстной кишки под влиянием курса питьевого лечения у больных I группы приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, если до начала лечения базальный pH в теле желудка по средним данным у всех обследованных составлял 1,29 ± 0,04, то после курса лечения pH стал 1,90 ± 0,11, p < 0,001. Из этой группы больных у 24 человек показатели pH были довольно низкими – в пределах от 0,8 до 1,5 (в среднем 1,09 ± 0,03). После лечения у этих больных pH повысился до 1,8 ± 0,14. В целом такой низкий уровень pH до лечения был у 66%, а после лечения – у 22% больных, то есть уменьшился втрое. В тех же случаях, где исходная базальная кислотность была до лечения относительно выше (pH > 1,5, а в среднем 1,69 ± 0,03), после лечения показатели pH составили 2,12 ± 0,16, что соответствует нормацидному состоянию.

Приведенные материалы показывают, что после курса питьевого лечения у большинства больных увеличиваются показатели базального pH в теле желудка, то есть происходит довольно существенное снижение исходно повышенной кислотности желудочного сока. Такая динамика наблюдается и в антральном отделе желудка. Если до начала лечения в антральном отделе базальный pH в среднем составлял 1,75 ± 0,18, то после лечения pH стал 2,73 ± 0,22, p < 0,001. Более детальный анализ проведенных исследований показал, что до лечения у 86,11% больных показатели базального pH антрального отдела были очень низкими, 0,8–2,0, в среднем 1,44 ± 0,05, то есть в антральном отделе желудка определялась кислая сре-

Таблица 2

Изменение времени ощелачивания после приема минеральной воды под влиянием курса питьевого лечения у больных 1-й группы

Расположение датчиков	Число больных	До лечения $M_1 \pm m_1$, мин	После лечения $M_2 \pm m_2$, мин	p
Тело желудка	36	10,83 ± 0,58	13,33 ± 0,78	p < 0,01
Антральный отдел желудка	36	14,30 ± 0,78	16,66 ± 0,78	p < 0,05
Двенадцатиперстная кишка	36	11,38 ± 0,78	17,22 ± 0,58	p < 0,001

Таблица 3

Изменение времени, в течение которого у больных 1-й группы под влиянием курса питьевого лечения увеличивается рН при последовательной секреции после приема минеральной воды

Расположение датчиков	Число больных	До лечения $M_1 \pm m_1$, мин	После лечения $M_2 \pm m_2$, мин	p
Тело желудка	36	13,05 ± 2,35	22,22 ± 2,75	p < 0,025
Антральный отдел желудка	36	23,61 ± 2,75	39,30 ± 2,75	p < 0,001
Двенадцатиперстная кишка	36	40,41 ± 2,75	59,59 ± 1,76	p < 0,001

да (кислый декомпенсированный желудок по Линару), а после курса лечения рН достигал значения $2,6 \pm 0,2$, $p < 0,001$. После лечения количество больных с низкими показателями базального рН антрального отдела в пределах 1,2–2,0 (в среднем $1,57 \pm 0,04$) уменьшилось более чем в два раза (38,88%), что характеризует уменьшение кислотности или увеличение кислотонейтрализующей функции антрального отдела желудка. Под влиянием курса лечения отмечалось уменьшение кислой среды в полости двенадцатиперстной кишки. До лечения в двенадцатиперстной кишке базальный рН по средним данным составлял $4,54 \pm 0,21$, после лечения рН достигал $5,78 \pm 0,25$, $p < 0,001$. До начала лечения более низкие показатели базального рН в двенадцатиперстной кишке в пределах 1,6–4,0 (в среднем $3,3 \pm 0,2$), отражающие ацидификацию двенадцатиперстной кишки, встречались у 36,11%, а после лечения – всего у 5,55% больных. Под влиянием курса питьевого лечения наблюдалось удлинение времени ощелачивания и времени, в течение которого происходило увеличение рН в теле желудка, антральном отделе желудка и в двенадцатиперстной кишке (табл. 2 и 3).

Как видно из табл. 3, это время во всех отделах статистически достоверно увеличивается в 1,5–2 раза. Так, если до начала лечения в теле желудка время последовательного увеличения рН составляло (13,05 ± 2,35) мин, то после лечения (22,22 ± 2,75) мин., $p < 0,025$. В антральном отделе до лечения это время было (23,61 ± 2,75) мин, а после лечения стало (39,30 ± 2,75) мин, $p < 0,001$; в двенадцатиперстной кишке время по-

следовательного увеличения рН до лечения составило (40,41 ± 2,75) мин, а после лечения это время возрастало до (59,59 ± 1,76) мин, $p < 0,001$. После проведенного лечения изменились не только базальный рН и время последовательного увеличения рН, но и реакция нервно-железистого аппарата желудка на прием минеральной воды, то есть показатели рН в фазе ощелачивания и при последовательной (после воды) секреции становятся выше показателей до начала лечения (табл. 4, 5).

Установлено, что сдвиги КОФЖ в ответ на прием минеральной воды зависят от исходного рН желудочного сока: при очень высокой кислотности (низких показателях рН) в теле желудка после незначительного и кратковременного увеличения рН (разведение желудочного сока принятой водой) происходит возврат его к исходному базальному уровню.

При более низких показателях рН в теле желудка (ниже 1,5), что соответствует гиперацидному состоянию, после приема минеральной воды наступает более глубокое защелачивание в течение 15–20 мин (в среднем (10,83 ± 0,58) мин), после чего рН постепенно снижается, но не достигает исходного базального уровня. По средним данным до приема воды рН = $1,10 \pm 0,03$, при последовательной секреции после приема минеральной воды рН составляет $1,72 \pm 0,18$, $p < 0,001$.

При рН выше 1,5 (в среднем $1,80 \pm 0,08$), при рН выше 1,5 (в среднем $1,80 \pm 0,08$) при последовательной секреции после приема минеральной воды рН составлял $2,17 \pm 0,12$, $p < 0,025$. У всей обследованной группы больных до приема минеральной воды рН в теле желудка составлял $1,37 \pm 0,06$, а после приема

Таблица 4

Изменение базального рН желудка и двенадцатиперстной кишки на однократный прием 200 мл минеральной воды после курса питьевого лечения у больных 1-й группы (фаза ощелачивания)

Расположение датчиков	Исходный уровень рН	Число больных	Базальный рН $M_1 \pm m_1$	рН в фазе ощелачивания $M_2 + m_2$	p
Тело желудка	всего	36	1,9 ± 0,11	3,76 ± 0,21	p < 0,001
	не более 1,5	8	1,23 ± 0,07	1,2 ± 0,21	p < 0,05
	более 1,5	28	2,1 ± 0,07	4,32 ± 0,24	p < 0,001
Антральный отдел желудка	всего	36	2,73 ± 0,22	4,82 ± 0,25	p < 0,001
	не более 2,0	14	1,57 ± 0,04	3,67 ± 0,44	p < 0,001
	более 2,0	22	3,46 ± 0,21	5,54 ± 0,29	p < 0,001
Двенадцатиперстная кишка	всего	36	5,78 ± 0,25	7,03 ± 0,23	p < 0,001
	не более 4,0	2	2,9 ± 1,94	3,5 ± 0,88	p > 0,1
	более 4,0	34	5,95 ± 0,16	7,23 ± 0,18	p < 0,001

Изменение базального рН желудка и двенадцатиперстной кишки на однократный прием 200 мл минеральной воды после курса питьевого лечения у больных 1-й группы (фаза последействия)

Расположение датчиков	Исходный уровень рН	Число больных	Базальный рН $M_1 \pm m_1$	рН при последовательной секреции $M_2 \pm m_2$	р
Тело желудка	всего	36	1,90 ± 0,11	2,744 ± 0,23	р < 0,05
	не более 1,5	8	1,23 ± 0,07	1,32 ± 0,1	р > 0,1
	более 1,5	28	2,1 ± 0,07	2,75 ± 0,24	р < 0,1
Антральный отдел желудка	всего	36	2,73 ± 0,22	3,72 ± 0,27	р < 0,01
	не более 2,0	14	1,57 ± 0,04	2,29 ± 0,33	р < 0,05
	более 2,0	22	3,46 ± 0,21	4,63 ± 0,34	р > 0,01
Двенадцатиперстная кишка	всего	36	5,78 ± 0,25	6,76 ± 0,27	р < 0,01
	не более 4,0	2	2,90 ± 1,94	3,00 ± 2,11	р > 0,1
	более 4,0	34	5,95 ± 0,16	6,97 ± 0,17	р < 0,001

минеральной воды при дальнейшей последовательной секреции рН был равен $1,89 \pm 0,13$, $p < 0,001$, и такой уровень рН держался в среднем ($13,05 \pm 2,35$) мин. Таким образом, общее время повышения рН в теле желудка, «общее щелочное время», то есть длительность снижения кислотности, в среднем составляла ($23,88 \pm 2,35$) мин.

В антральном отделе желудка кислая среда определялась у 65,8% больных. Под влиянием однократного приема 200 мл минеральной воды произошло увеличение базального рН с $1,79 \pm 0,14$ до $2,72 \pm 0,25$, $p < 0,001$.

До начала лечения у 45% больных в ДПК определялась кислая реакция, рН был ниже 4,0 ($3,39 \pm 0,13$) при норме 7,0–8,0. После однократного приема 200 мл минеральной воды через 20–25 мин отмечено увеличение рН ДПК до значений $4,46 \pm 0,40$, $p < 0,025$.

Использованная в качестве контроля водопроводная вода какого-либо влияния на показатели рН ни в желудке, ни в двенадцатиперстной кишке не оказала (табл. 6).

Переход кислой среды ДПК в щелочную под влиянием внутреннего приема минеральной воды имеет важное значение, т.к. при ощелачивании ДПК уменьшается кислотно-пептическая агрессия и создаются благоприятные условия для улучшения трофики и репаративных процессов в ней.

Известно, что щелочная среда в ДПК обеспечивается выделением щелочного панкреатического сока и желчи. Под влиянием минеральных вод увеличивается объем сока поджелудочной железы и концентрация в нем бикарбонатной щелочи и ферментов [2, 11, 23, 24]. Помимо этого минеральные воды увеличивают количество отделяемой желчи, рН которой составляет 6,8–7,6.

Таким образом, выделение под влиянием минеральных вод панкреатического сока и желчи, обладающих щелочной реакцией, способствует ощелачиванию полости ДПК, переходу ее кислой реакции в щелочную. В физиологических условиях

выделение панкреатического сока и содержащихся в нем ферментов, а также секреция желчи происходит под влиянием секретина и панкреозимина. Отсюда следует, что минеральные воды способствуют стимуляции этих интестинальных гормонов. Однако поскольку поджелудочная железа имеет парасимпатическую и симпатическую иннервацию, то может возникнуть сомнение в отношении вклада секретина и панкреозимина в стимуляцию деятельности железы при питьевом лечении. Мы провели исследование влияния однократного приема 200 мл сульфатной кальциево-магниевой-натриевой минеральной воды на показатели рН ДПК у 5 больных с двусторонней поддиафрагмальной ваготомией. При этом оказалось, что у больных с полностью пересеченными ветвями блуждающего нерва после приема минеральной воды воспроизвелся описанный выше ощелачивающий эффект в ДПК, что может быть обусловлено только выделением щелочного панкреатического сока, стимулированного секретиним.

Следовательно, имеются все основания подтвердить точку зрения ряда авторов [2, 20] о способности минеральных вод стимулировать выделение интестинальных гормонов. Применительно к клинике это проявляется в известном свойстве секретина и панкреозимина тормозить секрецию соляной кислоты, усиливать выработку желудочной слизи с ее защитными свойствами, улучшать гастродуоденальную моторику, оказывать трофическое действие на слизистую желудка, улучшать кровоток в сосудах желудка.

Физиологическое действие гастриина многообразно: он способствует стимуляции секреции соляной кислоты, моторики желудка, выделению сока поджелудочной железы и желчи, усиливает синтез белка и кровотока в слизистой желудка, давление в пищеводно-желудочном сфинктере, обладает трофическим действием.

Таким образом, можно полагать, что лечебный эффект питьевых минеральных вод во многом связан с их способностью

Таблица 6

Изменение базального рН желудка и двенадцатиперстной кишки на однократный прием 200 мл водопроводной воды

Расположение датчиков	Число больных	Базальный рН	рН после приема водопроводной воды	р
		$M_1 \pm m_1$	$M_2 \pm m_2$	
Тело желудка	10	1,04 ± 0,16	1,07 ± 0,16	р > 0,1
Антральный отдел желудка	10	2,61 ± 0,46	2,62 ± 0,49	р > 0,1
Двенадцатиперстная кишка	10	4,28 ± 0,59	4,4 ± 0,6	р > 0,1

активировать деятельность эндокринной системы пищеварительного тракта.

По данным рН-метрии происходило существенное увеличение базальных значений рН в теле желудка, антральном отделе желудка и ДПК по сравнению с показателями, определяемыми до лечения. Так, в теле желудка до лечения у больных с показателями рН, соответствующими гиперацидному состоянию, исходные значения рН составляли в среднем $1,09 \pm 0,03$, а после лечения $1,8 \pm 0,14$, $p < 0,001$, то есть базальная кислотность существенно снизилась до нормацидного уровня. Такие же сдвиги произошли в антральном отделе желудка, что свидетельствует об улучшении КНФЖ. Особенно важно наступившее в результате лечения уменьшение закисления ДПК: у больных со значениями рН, равными $3,33 \pm 0,20$, они существенно увеличились и составляли уже $5,20 \pm 0,27$, $p < 0,001$.

Полученные данные указывают на снижение базальной кислотности в желудке, улучшение ощелачивающей функции антрального отдела и уменьшение ацидификации ДПК после лечения минеральной водой.

После проведенного курса питьевого лечения улучшилась также реакция нервно-железистого аппарата желудка на прием минеральной воды. Так, если до начала лечения в ответ на прием минеральной воды рН тела желудка составлял $1,89 \pm 0,13$, то после проведенного курса лечения эти показатели увеличились до $2,44 \pm 0,23$, $p < 0,05$. В антральном отделе желудка до лечения рН при последовательной секреции равнялся $2,72 \pm 0,25$, а после лечения – $3,72 \pm 0,27$, $p < 0,01$; в ДПК соответствующие значения составляли $5,28 \pm 0,22$ и $6,76 \pm 0,27$, $p < 0,001$.

Кроме того, под влиянием курса питьевого лечения наблюдалось удлинение времени, в течение которого удерживалась более низкая кислотность в теле желудка. Так, если до лечения это время составляло ($23,88 \pm 2,35$) мин, то после лечения оно увеличилось до ($35,55 \pm 2,75$) мин, $p < 0,002$. В антральном отделе желудка до и после лечения это время составляло ($37,91 \pm 2,75$) мин и ($55,96 \pm 2,75$) мин ($p < 0,001$), в ДПК соответственно ($51,79 \pm 2,75$) мин и ($76,81 \pm 1,76$) мин, $p < 0,001$. Таким образом, «щелочное» время под влиянием курса лечения удлиняется в 1,5 раза.

Клиническое значение полученных данных заключается в том, что систематический прием минеральных вод в течение курса лечения ведет к более выраженному снижению кислотности в желудке и ДПК, чем в начале лечения. Приведенные материалы дают основание считать, что действие минеральной воды не сводится к простой нейтрализации щелочной водой кислого желудочного сока. Минеральные воды приводят к торможению секреторной функции гастродуоденальной системы сложным путем, в механизме которого, скорее всего, лежит процесс активации интестинальных гормонов, в частности гастрин и секретин. Секретин обладает способностью тормозить выделение соляной кислоты желудочными железами, чем, по-видимому, можно объяснить снижение кислотности после приема минеральной воды. Кроме того, секретин стимулирует выделение бикарбонатов панкреатического сока, нейтрализующего кислую среду ДПК.

Полученные при помощи рН-метрии результаты курсового действия минеральной воды не полностью коррелируют с данными фракционного исследования желудочного сока. В наших исследованиях, проведенных после курса лечения, когда в качестве стимулятора секреции применялся гистамин, показано, что при этом стимулированная гистамином повышенная кислотность практически не меняется. В то же время по данным рН-метрии выявляется существенное снижение как базальной, так и стимулированной минеральной водой кислотности. Это находит свое объяснение в различной реакции желудочных желез на возбудители секреции, обладающие разным ме-

ханизмом действия: введенный парентерально гистамин через гемоциркуляцию приносится к желудочным железам и стимулирует их работу. Судя по нашим данным, чувствительность H_2 -рецепторов гистамина слизистой желудка под влиянием курса питьевого лечения минеральными водами не меняется.

Доказано существование в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки рецепторов, чувствительных к ионам водорода [2]. Очевидно, систематический прием щелочных минеральных вод, сопровождающийся повышением рН в желудке и ДПК, ведет к снижению чувствительности этих рецепторов, в связи с чем в ответ на прием минеральной воды отмечается менее выраженная реакция нервно-железистого аппарата желудка, чем до начала лечения.

Приведенные материалы указывают на положительное влияние питьевых минеральных вод, в частности, сульфатной кальциево-магниевно-натриевой минеральной воды на одно из важнейших звеньев патогенеза заболеваний, протекающих с гиперацидным синдромом – хронический гастрит.

Наблюдения показали, что прием минеральной воды как за 1,5 ч, так и за 30 мин до еды большинство больных переносили вполне удовлетворительно. Основные жалобы исчезли у 95% больных первой группы и у 78% больных второй группы. Вместе с тем, у 18,0% больных, получавших воду за 1,5 ч, и у 65% больных при приеме минеральной воды за 30 мин до еды возникла отрицательная бальнеологическая реакция легкой степени, которая стихала через 2–3 дня. Выявлено, что курс питьевого лечения по обоим методикам приводит к снижению повышенного количества базального желудочного сока. Однако повышенные величины дебит-часа базального и стимулированного сока и содержание соляной кислоты базального сока уменьшились только в группе больных, принимавших воду за 1,5 ч до еды. У больных, получавших воду за 30 мин, благоприятные сдвиги заключались лишь в уменьшении базальных значений дебит-часа и часового напряжения пепсина в стимулированном соке. Вместе с тем, у этой группы больных произошло статистически достоверное увеличение нормальных показателей свободной соляной кислоты стимулированного сока и пепсина базального сока, что нельзя оценить положительно.

Таким образом, в целом более благоприятные сдвиги секреторной функции желудка отмечались у больных, получавших воду за 1,5 ч до приема пищи.

Однократные исследования при помощи рН-метрии показали, что вода, принятая за 30 мин до еды (до раздражителя), так же как и за 1,5 ч до еды, приводит к ощелачиванию, то есть достоверному повышению базальных значений рН в теле и антральном отделе желудка, однако при приеме воды за 30 мин дальнейших каких-либо изменений кислотности ни в желудке, ни в ДПК не происходит, так как фаза последствия воды прерывается приемом пищи. Полученные данные дают основание констатировать, что в данном случае вода проявляет только свое ощелачивающее действие, а остальные ее эффекты за 30 мин не успевают развернуться.

Установлено, что после проведенного курса лечения у больных, получавших воду за 1,5 ч до еды, базальные показатели рН желудка и ДПК существенно повысились по сравнению со значениями, определяемыми до начала лечения, то есть кислотность уменьшилась. Причем у больных гиперацидным синдромом они достигли нормальных значений ($1,8 \pm 0,14$). В противоположность этому, у больных, получавших воду за 30 мин до еды, в теле и антральном отделе желудка, а также в ДПК рН снизился, то есть кислотность стала еще выше, чем она была до лечения. Особенно неблагоприятные сдвиги у второй группы больных наблюдались в антральном отделе желудка. Из 40 больных у 19 рН антрального отдела до лечения составлял $4,50 \pm 0,24$, а после лечения $2,76 \pm 0,28$, $p < 0,001$, то есть

желудочный сок в антральном отделе приобрел более кислую реакцию, в связи с чем КНФЖ в антральном отделе ухудшилась. У 21 больного рН ДПК до лечения составлял $3,20 \pm 0,17$, то есть здесь определялась кислая реакция вместо щелочной, которая после лечения не изменилась ($p > 0,1$).

У больных, у которых до лечения в ДПК определялась щелочная среда, после лечения произошло закисление полости ДПК, рН до лечения имел значения $6,44 \pm 0,14$, а после лечения стал $4,46 \pm 0,27$, $p < 0,001$.

Таким образом, показатели базального рН у больных, принимавших воду за 30 мин до еды, ухудшились, а у больных, принимавших воду за 1,5 ч до еды, претерпели существенную благоприятную динамику. После проведенного курса лечения у больных, получавших воду за 1,5 ч до еды, однократный прием минеральной воды, как уже указано выше, сопровождался существенным увеличением рН при последовательной секреции во всех отделах желудка и ДПК. Во второй группе больных (прием воды за 30 мин до еды), как и до начала лечения, реакция на воду заключалась только в ощелачивании, изменений последовательной секреции не наступало, так как после фазы ощелачивания следовал прием пищи. В связи с этим общее щелочное время, то есть время, в течение которого удерживалась более низкая кислотность, в первой группе больных увеличилось в 1,5 раза, а во второй группе уменьшилось в 2 раза.

Таким образом, по всем изученным параметрам функционального состояния желудка имеет преимущество методика назначения минеральной воды за 1,5 ч до приема пищи. При даче воды за 30 мин до еды наблюдается только ее ощелачивающее действие и, очевидно, не успевает развиваться эффект, который мы связываем с действием интестинальных гормонов. Это подтверждается динамикой интестинального гормона гастрин крови: в первой группе больных после проведенного курса лечения отмечалось достоверное увеличение содержания гастрин крови, во второй группе изменений его не произошло.

Эти данные дают основание полагать, что щелочные маломинерализованные минеральные воды могут применяться для лечения больных с гиперацидным синдромом в качестве основного лечебного фактора или в комбинации с антисекреторными препаратами с целью возможного снижения дозы последних.

Выводы

1. Сульфатная кальциево-магниевая натриевая питьевая минеральная вода оказывает положительное влияние на клинические проявления заболевания у больных хроническим гастритом: исчезновение болей наблюдается у 97,67% и 96,66%, диспепсических проявлений – у 95% и 88,46%, пальпаторной болезненности пилородуоденальной зоны – у 95,83% и 93% соответственно.

2. Под влиянием курса питьевого лечения сульфатной кальциево-магниевой натриевой минеральной водой происходит уменьшение количества базального желудочного сока и содержания в нем свободной соляной кислоты, дебит-часа и часового напряжения пепсина, а также дебит-часа свободной соляной кислоты стимулированного гистамином сока.

3. Однократное введение 200 мл сульфатной кальциево-магниевой натриевой минеральной воды приводит к достоверному увеличению показателей базального рН корпурсного и антрального отделов желудка и двенадцатиперстной кишки, что характеризует уменьшение кислотности в теле желудка, повышение кислотонейтрализующей функции антрального отдела и усиление ощелачивающей функции двенадцатиперстной кишки.

4. Курс питьевого лечения с применением сульфатной кальциево-магниевой натриевой минеральной воды способствует увеличению базальных значений рН тела желудка и антрального

отдела желудка, а также двенадцатиперстной кишки, снижению реактивности нервно-железистого аппарата желудка, что проявляется более выраженным, чем в однократных исследованиях, увеличением значений рН в гастродуоденальной системе в ответ на прием минеральной воды.

5. Сравнение методик назначения сульфатной кальциево-магниевой натриевой минеральной воды за 1,5 ч и за 30 мин до приема пищи выявило преимущество первой методики, что обосновывает ее использование у больных гастритом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Шентулин А.А.* Язвенная болезнь. М.: 1987.
2. *Выгоднер Е.Б.* Физические факторы в гастроэнтерологии. М.: Медицина; 1987.
3. *Рустамов М.Н.* Влияние питьевых минеральных вод на эндокринную регуляцию гастродуоденальной системы у больных с гиперацидным синдромом. Сборник научных трудов: «Современные диагностические технологии на службе здравоохранения». Минск; 2004. С. 14–16.
4. *Kurata J.H., Haile B.M.* Epidemiology of peptic ulcer disease. Clin Gastroenterol. 1984; 13: 289–307.
5. *Laine L.* Peptic ulcer disease: where are we and where do we go from here? AGA Postgraduate Course. May 18–19, 2002. Course syllabus. San Francisco; 2000. P. 20–25.
6. *Маев И.В. и др.* Что мы знаем о хроническом гастрите. Фарматека. 2011; 10: 10–17.
7. *Калинин А.В., Хазанов А.И.* Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М., 2007.
8. *Correa P.* The biological model of gastric carcinogenesis. IARC scientific publications. 2003; 157: 301–310.
9. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.* Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012; 61 (5): 646–664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
10. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.* The European Helicobacter Study Group. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007; 56 (6): 772–781. DOI: 10.1136/gut.2006.101634.
11. *Рустамов М.Н.* Внутриводенальная рН-метрия при хроническом гастродуодените и дуоденальной язве. Здравоохранение Беларуси. 1992; 9: 28–30.
12. *Sontag S.J.* Guilty as charged: bugs and drugs in gastric ulcer. Am. J. Gastroenterol. 1997; 92 (8): 1255–1261.
13. *Рустамов М.Н., Капралов Н.В., Сорока Н.Ф.* Компьютерная интрагастральная и интрадуоденальная рН-метрия в клинической гастроэнтерологии. Методические рекомендации. Минск; 2001. 22 с.
14. *Blum A.L.* Treatment of acid-related disorders with gastric acid inhibitors the state of the art. Digestion. 1990; 47 (suppl. 1): 3–10.
15. *Mazzacca G., Sabbatini F.* Inhibition of gastric acid secretion advantages and risk in short and long-term treatment. Ital. J. Gastroenterology. 1990; 22 (suppl. 1): 11–12.
16. *Mc Isaac R., Ciociola A., Pappa K. et al.* Intra-gastric acidity following low-dose Ranitidine A study to define onset of action. Digestion. 1998; 59 (suppl. 3): 258 (A2189).
17. *Ногаллер А.М., Орлов В.А., Барханова А.Г. и др.* Современные методы лекарственной терапии язвенной болезни желудка. Кл. мед. 1991; 10: 16–22.
18. *Andersson T.* Omeprazole drug interaction studies. Clin. Pharmacokin. 1991; 3 (21): 195–212.
19. *Florent C.* Progress with proton pump inhibitors in acid peptic disease: treatment of duodenal and gastric ulcer. Clin Ther. 1993; 15: 14–21.
20. *Hasebe T., Harasawa S., Miwa T.* Factors affecting depth of gastric ulcers. Tokai J. Exp. Clin. Med. 1998; 23: 177–182.
21. *Рустамов М.Н., Сыкало В.И., Толкачев А.В.* Оптимизация функциональных исследований при гастродуоденальной патологии. Сборник научных трудов: «Современные диагностические технологии на службе здравоохранения». Минск; 2004. С. 81–87.

22. *Рустамов М.Н.* Применение питьевых минеральных вод при восстановительном лечении больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Медицинская диагностика. Управление и качество. Новосибирск; 2009; 1 (7): 37–40.
23. *Петропавловская Л.В.* Восстановительное лечение больных в ранние сроки после холецистэктомии с применением сульфатной кальциево-магниевой-натриевой минеральной воды, радоновых ванн, иловой грязи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1983.
24. *Рустамов М.Н.* Действие питьевых минеральных вод на гиперацидный синдром при различных питьевых режимах. Материалы научно-практической конференции, посвященной 10-летию Минского диагностического центра. Минск; 1999. С. 79–81.
25. *Желтвай В.В.* Влияние гидрокарбонатно-хлоридно-натриевой минеральной воды Драговская на индуцированный биосинтез некоторых гормонов пищеварительной системы «Питьевые минеральные воды». Пятигорск; 1969. С. 24–26.
26. *Williams C., McColl Ke.* Review article: Proton Pump Inhibitors and bacterial overgrowth. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 23: 3–10. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02707.x.
27. *Муфер Консолар.* Новые подходы к диагностике и элиминации *Helicobacter pylori* при язвенной патологии желудочно-кишечного тракта. Дисс. ... кандидат биол. наук. 2007. 116 с.
28. *Осипов Ю.С., Ефименко Н.В., Эрешова И.Г., Кайсинова А.С., Текеева Ф.И.* Курортная терапия больных хроническим хеликобактерным гастритом питьевыми водами различного состава. Пятигорск; 2008. 23 с.

Аннотация

Настоящая работа посвящена влиянию питьевых минеральных вод на секреторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки у больных хроническим гастритом с повышенной секреторной функцией желудка. Показано, что минеральные воды могут применяться для лечения данной категории больных в качестве основного лечебного фактора или в комбинации с антисекреторными препаратами с целью возможного снижения дозы последних.

Ключевые слова: хронический гастрит, исследование желудочной секреции, внутрижелудочная и внутридуоденальная рН-метрия, гиперацидный синдром, питьевые минеральные воды.

Сведения об авторе:

Рустамов М.Н., к.м.н., доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», ул. Дзержинского, д. 83, Минск, 220116, Республика Беларусь.

Для контактов:

Рустамов Мирзабек Надирович; e-mail: dr.rustamov@mail.ru.

Как цитировать:

Рустамов М.Н. Влияние питьевых минеральных вод на секреторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хроническим гастритом. Оптимизация питьевого режима. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (3):37-44.

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Received 09.02.2017

Impact of drinking mineral water on the secretory function of stomach and duodenum in patients with chronic gastritis. Optimization of drinking regimen

M.N. Rustamov

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

The effect of drinking mineral water on gastric acid secretion in patients with chronic gastritis with hyperacid syndrome were carried out in this study. It was found that drinking mineral water can be used in mentioned category of patients either as basic treatment factor or in combination with antisecretory drugs for decrease the dose of the latter.

Key words: Chronic gastritis, study of gastric secretion, intragastric and intra-duodenal pH-metry, hyperacid syndrome, drinking mineral water.

REFERENCES

- Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Ulcerative disease. M.; 1987. Russian.
- Vygodner E.B. Physical factors in gastroenterology. M.: Medicina; 1987. Russian.
- Rustamov M.N. The influence of drinking mineral waters on the endocrine regulation of the gastroduodenal system in patients with a hyperacid syndrome. Collection of scientific works: "Modern diagnostic technologies in the service of public health services". Minsk; 2004. P. 14–16. Russian.
- Kurata J.H., Haile B.M. Epidemiology of peptic ulcer disease. Clin Gastroenterol. 1984; 13: 289–307.
- Laine L. Peptic ulcer disease: where are we and where do we go from here? AGA Postgraduate Course. May 18–19, 2002. Course syllabus. San Francisco; 2000. P. 20–25.
- Maev I.V. et al. What do we know about chronic gastritis. Farmateka. 2011; 10: 10–17. Russian.
- Kalinin A.V., Khazanov A.I. Gastroenterology and hepatology diagnostics and treatment. A guide for doctors. M.; 2007. Russian.
- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. IARC scientific publications. 2003; 157: 301–310.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012; 61 (5): 646–664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. The European Helicobacter Study Group. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007; 56 (6): 772–781. DOI: 10.1136/gut.2006.101634.
- Rustamov M.N. Intra-duodenal pH-metry with chronic gastroduodenitis and duodenal ulcer. Healthcare of Belarus. Minsk. 1992; 9: 28–30. Russian.
- Sontag S.J. Guilty as charged: bugs and drugs in gastric ulcer. Am. J. Gastroenterol. 1997; 92 (8): 1255–1261.
- Rustamov M.N., Kapralov N.V., Soroka N.F. Computer intragastric and intraduodenal pH-metry in clinical gastroenterology. Guidelines. Minsk; 2001. P. 22. Russian.
- Blum A.L. Treatment of acid-related disorders with gastric acid inhibitors the state of the art. Digestion. 1990; 47 (suppl. 1): 3–10.
- Mazzacca G., Sabbatini F. Inhibition of gastric acid secretion advantages and risk in short and long-term treatment. Ital. J. Gastroenterology. 1990; 22 (suppl. 1): 11–12.
- Mc Isaac R., Ciociola A., Pappa K. et al. Intra-gastric acidity following low-dose Ranitidine A study to define onset of action. Digestion. 1998; 59 (suppl. 3): 258 (A2189).
- Nogaller A.M., Orlov V.A., Barhanova A.G. et al. Modern methods of drug therapy for gastric ulcer. Kl. med. 1991; 10: 16–22. Russian.
- Andersson T. Omeprazole drug interaction studies. Clin. Pharmacokinetics. 1991; 3 (21): 195–212.
- Florent C. Progress with proton pump inhibitors in acid peptic disease: treatment of duodenal and gastric ulcer. Clin Ther. 1993; 15: 14–21.
- Hasebe T., Harasawa S., Miwa T. Factors affecting depth of gastric ulcers. Tokai J. Exp. Clin. Med. 1998; 23: 177–182.
- Rustamov M.N., Sikalo V.I., Tolkachev A.V. Optimization of functional studies in gastroduodenal pathology. Collection of scientific works: "Modern diagnostic technologies in the service of public health services". Minsk; 2004. P. 81–87. Russian.
- Rustamov M.N. The use of drinking mineral waters in the rehabilitation treatment of patients with chronic gastroduodenitis and peptic ulcer of the duodenum. Medical diagnostics. Management and quality. Novosibirsk. 2009; 1 (7): 37–40. Russian.
- Petropavlovskaya L.V. Restorative treatment of patients in the early period after cholecystectomy with the use of sulfate calcium-magnesium-sodium mineral water, radon baths, mud mud. Author's abstract. dis. M.; 1983. Russian.
- Rustamov M.N. Action of drinking mineral waters on a hyperacid syndrome under various drinking regimes. Materials of the scientific-practical conference devoted to the 10th anniversary of the Minsk Diagnostic Center. Minsk; 1999. P. 79–81. Russian.
- Zheltvay V.V. Influence of hydrocarbonate-chloride-sodium mineral water Dragovskaya on the induced biosynthesis of some hormones of the digestive system "Drinking mineral waters". Pyatigorsk\$ 1969. P. 24–26. Russian.
- Williams C., McColl Ke. Review article: Proton Pump Inhibitors and bacterial overgrowth. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 23: 3–10. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02707.x.
- Moofeer Consolar. New approaches to the diagnosis and elimination of Helicobacter pylori in ulcerative pathology of the gastrointestinal tract. Dissertation of Biological Sciences. 2007. 116 p. Russian.
- Osipov Yu.S., Efimenko N.V., Ereshova I.G., Kaysinova A.S., Tekeeva F.I. Resort therapy of patients with chronic Helicobacter pylori with drinking water of various composition. Pyatigorsk; 2008. P. 23. Russian.

Author

Rustamov Mirzabey N., PhD, Associate Professor of the Department of Cardiology and Internal Division of Gastroenterology, Belarusian State Medical University, 83 Dzerzhinskogo street, Minsk, 220116, Republic of Belarus.

Corresponding author:

Rustamov Mirzabey N.; e-mail: dr.rustamov@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Rustamov M.N. Impact of drinking mineral water on the secretory function of stomach and duodenum in patients with chronic gastritis. Optimization of drinking regimen. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2017; (3):37-44.

Conflicts of Interest:

The author declare no conflict of interest.

УДК 616-094

Поступила 22.04.2017

Ростковые трубки *Candida albicans* как количественный показатель вирулентности штаммов

О.Д. Васильев¹, К.Г. Косякова¹, О.Е. Пунченко¹, О.Г. Орлова²¹Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова; ²СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Кандидоз – самый распространенный оппортунистический микоз, вызываемый условно патогенными грибами рода *Candida*. Грибы *Candida spp.* поражают любые ткани, органы и системы людей, вызывая как поверхностные микозы (слизистых оболочек, кожи, ногтей), так и глубокие висцеральные микозы (поражаются почки, сердце, центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт; возникает кандидемия).

Преобладающим возбудителем кандидоза (60%–80%) является вид *C. albicans*, входящий в состав нормобиоты слизистых до 80% здоровых людей [2]. Клинически выраженные формы кандидозной инфекции развиваются на фоне клеточного иммунодефицита различного происхождения, при нарушении целостности слизистых, использовании катетеров, при нарушении баланса нормальной микробиоты, в том числе при лечении антибактериальными препаратами [5].

Этиологическая диагностика кандидоза и дифференцировка кандидоносительства и инвазивного кандидоза слизистых (желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, половых органов, нижних дыхательных путей) продолжает вызывать затруднения у микробиологов. Существующие критерии этиологической диагностики кандидоза слизистых основаны преимущественно на обнаружении гриба в стерильных материалах и на микроскопической или культуральной оценке количества и формы клеток гриба в 1 мл/г исследуемого материала (мочи, мокроты, бронхиального смыва, фекалий) или на тампон. Количество клеток *Candida spp.* не менее 10^4 на 1 мл/г материала в сочетании с клиническими проявлениями позволяют предположить или подтвердить диагноз «кандидоз» соответствующей локализации. Другие лабораторные методы – гистологические исследования биоптатов, ПЦР, MALDI-TOF, определение специфических антигенов и/или антител в настоящее время по различным причинам редко используются в практических микробиологических лабораториях [2, 9].

Цель исследования

Настоящее исследование выполнено с целью оценки интенсивности образования ростковых трубок *C. albicans* in vitro в качестве показателя вирулентности штамма и его этиологической роли в данном инфекционном процессе.

Материалы и методы

Проведено исследование 61 штамма *C. albicans* от пациентов различных возрастных групп, находившихся на лечении в стационарах Санкт-Петербурга в 2013–2015 гг. Из общего количества штаммов 39 составили клинические изоляты из мокроты, испражнений, мазков со слизистых и кожи людей с подтвержденным кандидозом и 22 – штаммы, выделенные со слизистых и с кожи кандидоносителей (контрольная группа). Клинико-диагностическими критериями кандидоносительства

считали отсутствие клинических проявлений, транзитность выделений гриба, присутствие *C. albicans* в одноклеточной форме в количестве менее 10^3 – 10^4 КОЕ/мл. [7, 11].

Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили традиционными микробиологическими методами с применением селективных и дифференциальных питательных сред и прибора MicroScan WalkAway Plus System (Siemens, США); при необходимости дополнительно использовали биохимические и температурные тесты для подтверждения вида. Грибы рода *Candida* идентифицировали по морфологическим, культуральным и биохимическим характеристикам с применением системы AuchaColor (Bio-Rad, США) и теста на ростковые трубки [2, 5, 9].

Ростковые трубки определяли методом, описанным в монографии [2]. Для этого небольшое количество (на кончике петли) 24-часовой культуры гриба вносили в пробирку с 0,2–0,5 мл стерильной лошадиной сыворотки, суспендировали и инкубировали при температуре 37°С в течение 3 часов. После инкубации каплю содержимого пробирки помещали на предметное стекло и микроскопировали нативный неокрашенный препарат при увеличении 10×40. Отмечали образование дрожжевыми клетками ростковых трубок (тонкие, ровные на всем протяжении нити длиной 3–5 диаметров материнской клетки) и определяли их количество на 100 клеток. Характерным для истинных ростковых трубок, образуемых только грибами *C. albicans* и *C. dubliniensis*, является отсутствие сужения в основании трубки, то есть в том месте, где она формируется из материнской клетки.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью двухвыборочного F-теста, критерия Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В большинстве случаев *C. albicans* были выделены нами из клинического материала в ассоциациях с условно патогенными бактериями. Известно, что кандидоз слизистых оболочек часто протекает как микст-инфекция, что обусловлено формированием условий для адгезии на поверхности слизистой не только *Candida spp.*, но и условно патогенных бактерий [4]. Так, при дисбиозе кишечника частота *Candida*/бактериальных микст-инфекций составила 23,5%, а при диагностике дисбиоза у пациентов разных возрастов этот показатель может достигать 63% [3, 7]. Среди бактерий, выделенных в ассоциациях с *Candida spp.*, нами выявлены *E. coli* ETEC, а также множественно-резистентные штаммы, в том числе метициллин-резистентные стафилококки (*Staphylococcus haemolyticus* MRS), продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (*Klebsiella pneumoniae* EBSL). Наличие пациентов с ассоциированной *Candida*/бактериальной инфекцией значительно ограничивает возможности эффективной антимикробной терапии не только в связи с лекарственной

Интенсивность образования ростковых трубок у штаммов *Candida albicans*

Источник выделения	Количество штаммов, N	Количество ростковых трубок на 100 клеток		
		минимальное	максимальное	среднее
Больные кандидозом	31	12	30	17 ± 2
Кандидоносители	17	3	10	7 ± 1

устойчивостью бактерий, но и с наличием иммуномодуляторных эффектов *Candida*, снижающих эффективность систем антимикробной резистентности макроорганизма [4].

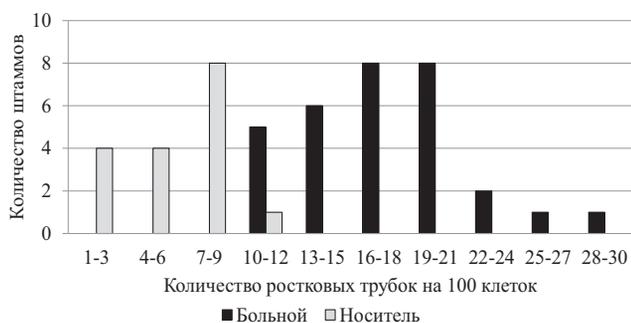
При определении количества ростковых трубок было отмечено, что длительное культивирование штаммов *C. albicans* in vitro от дня выделения из биологического материала до контрольного количественного определения ростковых трубок приводило к снижению исследуемого показателя как у штаммов, выделенных от больных кандидозом, так и у штаммов от кандидоносителей ($p < 0,05$). Поэтому в расчет были приняты только свежевыделенные штаммы *C. albicans*, исследованные в течение 1–6 дней с момента их выделения и идентификации, а именно – 31 штамм от больных и 17 от носителей. Все изоляты были сгруппированы по количеству ростковых трубок на 100 клеток с шагом 3 (рис. 1).

Сопоставление различий в количестве ростковых трубок на 100 клеток, полученных при исследовании штаммов *C. albicans*, выделенных от больных и от кандидоносителей, с помощью двухвыборочного F-теста выявило достоверность различий между двумя выборками: F-критерий составил 2,46 при критическом $F = 2,19$; $\alpha = 0,05$. Доказав достоверность различий по способности к образованию ростковых трубок у штаммов *C. albicans*, выделенных от пациентов опытной и контрольной групп, мы сравнили интенсивность образования ростковых трубок (табл.).

Установлено, что клинические изоляты *C. albicans*, выделенные от больных кандидозом, характеризуются достоверно большей интенсивностью образования ростковых трубок, чем изоляты, выделенные от кандидоносителей – 17 ± 2 на 100 клеток против 7 ± 1 на 100 клеток ($p < 0,05$).

Вирулентность видов *Candida* детерминирована хромосомными генами и может варьировать у различных штаммов, принадлежащих к одному виду. Наиболее широкий набор и высокая активность экспрессируемых факторов вирулентности имеется у вида *C. albicans* – преобладающего возбудителя кандидоза. Описанные в литературе [1, 2, 5, 6, 11] факторы вирулентности включают:

- способность к адгезии (адгезины Als, Hwp1 и др.);
- морфогенез и диморфизм – переход от одноклеточных к многоклеточным формам (псевдомицелий, ростковые трубки и истинный мицелий), в котором участвует более 1400 генов, экспрессируемых в зависимости от окружающих клетку условий;

Рис. 1. Количество ростковых трубок на 100 клеток *Candida albicans*.

– внеклеточные ферменты (фосфолипазы, липазы и аспартат-протеазы Saps, описанные у *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*);

– ферменты, разрушающие муцин, IgA, лактоферрин, мембраны клеток;

– белки теплового шока (Hsps), регулирующие морфогенез, устойчивость к препаратам, образование биопленок и вирулентность;

– метаболическая и стресс-адаптация;

– токсигенность (гемолизин, эндотоксины);

– изменение колониальных фенотипов («phenotype switching») – изменение адгезивных, морфологических, антигенных свойств и продукции энзимов в результате регуляторной адаптации к изменениям биохимизма тканей;

– аллергенность (алкогольдегидрогеназа, кислый P2протеин);

– образование биопленок на абиотических и биотических поверхностях чистой культурой гриба или в ассоциации с бактериями, что делает эту структуру устойчивой к внешним факторам, факторам иммунитета и антифунгальным препаратам.

Все факторы вирулентности генетически детерминированы, взаимосвязаны и контролируются тонкой и находящейся в процессе изучения системой регуляции и координации [8, 10]. Роль образования псевдогиф и switching in vivo в настоящее время неясна [10]. Существуют молекулы, которые регулируют морфогенез *C. albicans* через систему quorum sensing, привлекающую особое внимание исследователей вирулентности [10].

Показано, что способность *C. albicans* к морфологической трансформации в нитчатую форму облегчает адгезию гриба на эпителии [13] и его пенетрацию в ткани хозяина [9]. По мнению Peters В.М. и соавторов (2014), именно дрожжевые клетки *C. albicans* разносятся до органов и тканей, в то время как гифы, способные пенетрировать в эпителий и эндотелий, играют основную роль в инвазии гриба в ткани. Установлено, что описанные гидролитические ферменты гриба концентрируются на апикальной поверхности ростковых трубок, формирующихся при переходе от адгезии к инвазии тканей. Также было показано, что интенсивность образования ростковых трубок у штаммов *C. albicans*, выделенных от больных, выше по сравнению со штаммами, выделенными от здоровых кандидоносителей [12]. Эти данные и наши наблюдения позволяют констатировать, что из описанных факторов вирулентности *C. albicans* наиболее простым и доступным для применения в микробиологических лабораториях является количественное определение ростковых трубок у штаммов, выделенных при подозрении на кандидоз.

Выводы

1. Интенсивность образования ростковых трубок грибом *C. albicans* является индуцибельным морфологическим признаком штамма, характеризующим уровень его вирулентности и активности, что имеет диагностическое и прогностическое значение при оценке инфекционного процесса.

2. Количество ростковых трубок, формирующихся в стандартных условиях in vitro свежевыделенными изолятами *C. albicans*, не менее 17 на 100 клеток можно считать

дополнительным критерием для дифференциации возбудителей кандидоза от штаммов, выделенных от кандидоносителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолова Т.С., Горшкова Г.И., Караев З.О. О факторах патогенности дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1987; 7: 92–95.
2. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Стенанова А.А., Чилина Г.А. *Candida*. Кандидозы. Лабораторная диагностика. СПб: Коста; 2010.
3. Косякова К.Г., Каменева О.А., Морозова С.Е. Микробный пейзаж и уровень антибиотикорезистентности в отделении реанимации новорожденных. Профилактическая и клиническая медицина. 2015; 2: 12–17.
4. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при заболеваниях негрибковой этиологии. М: Медицина; 1989.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.Б. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М: Триада; 2001.
6. Чеботарь И.В. Аспаргат протеазы грибов рода *Candida* – потенциальная мишень для антивирулентной терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2012; 1: 33–38.
7. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышников Н.В. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2007; 9 (4): 4–11.
8. Calderone R.A., Fonzi W.A. Virulence factors of *Candida albicans*. Trends Microbiol. 2001; 9 (7): 327–335.
9. Jones J.M. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. Clinical Microbiology Reviews. 1990; 3: 32–45.
10. Mayer F.M., Wilson D., Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. Virulence. 2013; 4 (2): 119–128. DOI: 10.4161/viru.22913.
11. Peters B.M., Palmer G.E., Nash A.K. et al. Fungal morphogenetic pathways are required for the hallmark inflammatory response during *Candida albicans* vaginitis. Infection and Immunity. 2014; 82 (2): 532–543. DOI: 10.1128/IAI.01417-13.
12. Richardson M.D., Smith H. The greater production of germ tubes by virulent strains of *Candida albicans* compared with attenuated strains. J. Infect. Dis. 1982; 144: 565–569.
13. Sobel J.D., Muller G., Buckley H.R. Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of candida vaginitis. Infection and Immunity. 1984; 44 (3): 576–580.

Аннотация

Преобладающим возбудителем поверхностного и висцерального кандидоза является дрожжеподобный гриб *Candida albicans*, входящий в состав нормобиоты более 80% людей. Диагностика клинически манифестированного кандидоза основана на микробиологических критериях, направленных на дифференцировку инвазивного кандидоза от кандидоносительства. Мы предлагаем учитывать интенсивность образования ростковых трубок штаммами *C. albicans* в стандартном тесте в качестве дополнительного критерия, характеризующего вирулентность изолята и его этиологическую роль.

Ключевые слова: *Candida albicans*, диагностика кандидоза, вирулентность, ростковые трубки.

Сведения об авторах

Васильев Олег Дмитриевич, к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия;

Косякова Карина Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия, e-mail: Karina.Kosyakova@szgmu.ru;

Пунченко Ольга Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия, e-mail: Olga.Punchenko@szgmu.ru;

Орлова Ольга Геннадьевна, к.б.н., доцент каф. физиологии медицинского факультета СПбГУ, 21-я линия В.О., д. 8а, Санкт-Петербург, 199106, Россия; e-mail: oorlova018@gmail.com.

Для контактов:

Косякова Карина Георгиевна; e-mail: Karina.Kosyakova@szgmu.ru.

Как цитировать:

Васильев О.Д., Косякова К.Г., Пунченко О.Е., Орлова О.Г. Ростковые трубки *Candida albicans* как количественный показатель вирулентности штаммов. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (3):45–48.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 22.04.2017

Candida albicans “germ tubes” formation as quantitative indicator of virulence of the strains

O.D. Vasilyev¹, K.G. Kosyakova¹, O.E. Puchenko¹, O.G. Orlova²¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Candida albicans is the prevalent agent of superficial and visceral candidiasis and common (more 80%) component of mucosal and skin microbiota. Diagnostics of candidiasis is based on microbiological criteria, directed to differentiation of invasive candidiasis and *Candida* carrier state. We propose to consider the intensity of germ tubes formation as additional criterion to characterize virulence and prove etiological role of the isolated strains.

Key words: *Candida albicans*, candidiasis diagnostics, virulence, germ tubes.

REFERENCES

1. Bogomolova T.S., Gorshkova G.I., Karaev Z.O. On the factors of pathogenicity of yeast-like fungi of the genus *Candida*. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 1987; 7: 92–95. Russian.
2. Elinov N.P., Vasilyeva N.V., Stepanova A.A., Chilina G.A. *Candida*. Candidiasis. Laboratory diagnostics. SPb: Kosta; 2010. Russian.
3. Kosyakova K.G., Kameneva O.A., Morozova S.E. Microbial landscape and the level of antibiotic resistance in the department of resuscitation of newborns. Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina. 2015; 2: 12–17. Russian.
4. Rebrova R.N. Fungi of the genus *Candida* in diseases of non-fungal etiology. M: Medicina, 1989. Russian.
5. Sergejev A.Yu., Sergeev Yu.B. Candidiasis. Nature of infection, mechanisms of aggression and protection, laboratory diagnostics, clinic and treatment. M: Triada, 2001. Russian.
6. Chebotar I.V. Aspartate protease fungi of the genus *Candida* – a potential target for antiviral therapy. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2012; 1: 33–38. Russian.
7. Shevyakov M.A., Avalueva E.B., Baryshnikova N.V. Fungi of the genus *Candida* in the intestine: clinical aspects (review). Проблемы медицинской микологии. 2007; 9 (4): 4–11. Russian.
8. Calderone R.A., Fonzi W.A. Virulence factors of *Candida albicans*. Trends Microbiol. 2001; 9 (7): 327–335.
9. Jones J.M. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. Clinical Microbiology Reviews. 1990; 3: 32–45.
10. Mayer F.M., Wilson D., Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. Virulence. 2013; 4 (2): 119–128. DOI: 10.4161/viru.22913.
11. Peters B.M., Palmer G.E., Nash A.K. et al. Fungal morphogenetic pathways are required for the hallmark inflammatory response during *Candida albicans* vaginitis. Infection and Immunity. 2014; 82 (2): 532–543. DOI: 10.1128/IAI.01417-13.
12. Richardson M.D., Smith H. The greater production of germ tubes by virulent strains of *Candida albicans* compared with attenuated strains. J. Infect. Dis. 1982; 144: 565–569.
13. Sobel J.D., Muller G., Buckley H.R. Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of candida vaginitis. Infection and Immunity. 1984; 44 (3): 576–580.

Authors:

Vasilyev Oleg D., PhD, associate professor of the Department of Medical Microbiology, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya street, St. Petersburg, 191015, Russia;

Kosyakova Karina G., PhD, associate professor of the Department of Medical Microbiology, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya street, St. Petersburg, 191015, Russia. e-mail: Karina.Kosyakova@szgmu.ru;

Puchenko Olga E., PhD, associate professor of the Department of Medical Microbiology, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya street, St. Petersburg, 191015, Russia. e-mail: Olga.Puchenko@szgmu.ru;

Orlova Olga G., PhD, associate professor of the Department of Physiology of the medical faculty of St. Petersburg State University, 8a 21 line V.O., St. Petersburg, 199106, Russia; e-mail: oorlova018@gmail.com.

Corresponding author:

Kosyakova Karina G., e-mail: Karina.Kosyakova@szgmu.ru.

Suggested citation for this article:

Vasilyev O.D., Kosyakova K.G., Puchenko O.E., Orlova O.G. *Candida albicans* “germ tubes” formation as quantitative indicator of virulence of the strains. Gastroenterologija Sankt-Peterburga. 2017; (3):45-48.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

*Подготовка к исследованию
становится приятной*

Эндофальк® – препарат нового поколения для подготовки кишечника к исследованиям и оперативным вмешательствам

- Высокое качество подготовки к исследованию
- Обладает приятным сбалансированным вкусом апельсина и маракуйи
- Не содержит сульфата натрия



Эндофальк®

Раствор полиэтиленгликоля без сульфата натрия

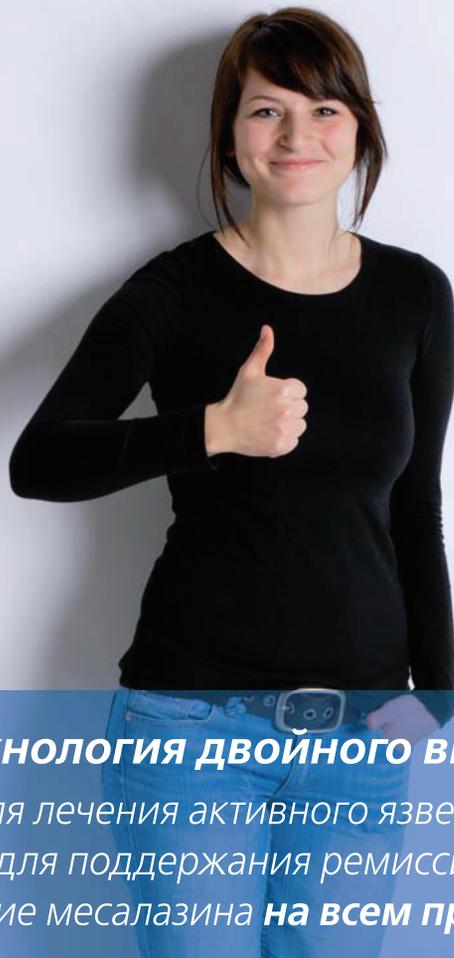


Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Салофальк®

Гранулы 500 мг и 1000 мг



Инновационная технология двойного высвобождения

- 3 г один раз в день для лечения активного язвенного колита
- 1,5 г один раз в день для поддержания ремиссии при язвенном колите
- Непрерывное выделение месалазина на всем протяжении толстой кишки

Салофальк®. Состав и форма выпуска. Салофальк таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 250 мг и 500 мг: 1 таблетка содержит соответственно 250 или 500 мг месалазина; в коробке – 50 или 100 таблеток. Салофальк гранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, пролонгированного действия, 500 мг и 1000 мг: 1 пакетик содержит соответственно 500 или 1000 мг месалазина; в коробке – 50 пакетиков. Салофальк суппозитории ректальные 250 мг и 500 мг: 1 суппозиторий ректальный (свеча) содержит соответственно 250 или 500 мг месалазина; в коробке – 10 или 30 суппозитория. Салофальк суспензия ректальная 2 г/30 мл, 4 г/60 мл: 1 микроклизма одноразового применения содержит соответственно 2 или 4 г месалазина в 30 или 60 мл суспензии соответственно; в коробке – 7 шт. Салофальк пена ректальная дозированная 1 г/апликация: 1 апликация (впрыскивание) содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Каждый баллончик рассчитан на 14 апликаций, что соответствует 7 дозам по 2 г. **Фармакологическое действие.** Противовоспалительное. Ингибирует синтез метаболитов арахидоновой кислоты (ПГ), тормозит миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов, секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами; связывает и разрушает свободные радикалы кислорода; ингибирует образование провоспалительных цитокинов; подавляет экспрессию генов, ответственных за инвазивность, метаболизм и стрессоустойчивость бактерий. **Фармакокинетика.** В зависимости от лекарственной формы высвобождение месалазина происходит в прямой и ободочной кишке (суппозитории, клизмы, пена) или в терминальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке (таблетки, гранулы). Таблетки и гранулы начинают растворяться в тонкой кишке (при pH \geq 6). На скорость растворения оболочки и высвобождение месалазина не влияют изменения pH, вызванные приемом пищи или препаратов, а также состояние микробиотоза кишечника. **Показания.** Язвенный колит, болезнь Крона. **Противопоказания.** Гиперчувствительность, болезнь крови, печеночная недостаточность, детский возраст (до 2 лет). **Побочные эффекты.** Редко – боли в области живота, диарея, метеоризм, головные боли и головокружение, аллергические реакции, в единичных случаях – интерстициальный нефрит, синдром системной красной волчанки, метгемоглобинемия, тромбоцитопения. **Способ применения и дозы.** При распространенных формах язвенного колита (тотальных и субтотальных), применяют таблетки и гранулы, как правило, в комбинации с клизмами или пеной. При болезни Крона с поражением тонкой кишки применяют таблетки. При левосторонних и дистальных поражениях толстой кишки эффективна комбинация ректальных форм (суппозитория, клизмы или пены) с гранулами. Таблетки принимают до еды, запивая большим количеством воды. Гранулы можно принимать вне зависимости от приема пищи. Для лечения легких и среднетяжелых форм активного язвенного колита препарат назначают в дозе 1,5–3 г/сут в 3 приема (таблетки) или однократно (гранулы), при болезни Крона – в дозе до 4,5 г/сут (таблетки); в случае тяжелого течения ВЗК общая суточная доза препарата может быть увеличена до 6–8 г (на срок не более 8–12 нед). Для профилактики рецидивов препарат назначают внутрь в дозе 1,5 г/сут или же комбинируют таблетки или гранулы (1 г/сут) со свечами (500 мг на ночь). Ректально при проктите, проктосигмоидите и левостороннем язвенном колите для лечения обострений применяют свечи в дозе 1–1,5 г/сут, клизмы (4 г/60 мл или 2 г/30 мл в зависимости от распространенности поражения) и пену. Для профилактики рецидивов язвенного колита, ограниченного поражением прямой кишки, эффективно уже применение свечей по 0,75–1 г в сутки. **Меры предосторожности.** Препарат рекомендуется применять только под контролем врача.

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany