ISSN 2305-2260 (Print)
ISSN 2309-1363 (Online)

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 6 2. 2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издательство Медиа Сфера

Общество специалистов доказательной медицины

«Доказательная гастроэнтерология» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 4 раза в год.
Основан в 2011 году.

«Dokazatel'naâ gastroènterologiâ» (Evidence-based Gastroenterology) is a quarterly peer-reviewed medical journal published **by MEDIA SPHERA Publishing Group.**
Founded in 2011.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: **РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.**

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Доказательная гастроэнтерология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»:
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Зав. редакцией О.Д. Изотова
Тел.: (495) 482-4329
E-mail: gastro@mediasphera.ru

Оригинал-макет изготовлен
Издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
Г.В. Кременчуцкая, В.В. Карасева
Корректоры: И.А. Козлова,
Г.И. Федоровская

Доступно в App Store

Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
84557 — для индивидуальных подписчиков
84558 — для предприятий и организаций

Подписано в печать 03.10.17
Формат 60×90 1/8; тираж 1500 экз.
Усл. печ. л. 10,5
Заказ 17-Z-1436
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

Главный редактор Е.Л. Никонов, д.м.н., проф.
Отв. секретарь К.В. Пюрвеева, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.Г. Автандилов, д.м.н., проф.
С.А. Алексеенко, д.м.н., проф.
Б.Н. Башанкаев
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.
С.А. Булгаков, д.м.н., проф.
В.В. Веселов, д.м.н., проф.
В.В. Власов, д.м.н., проф.
Е.С. Вьючнова, к.м.н., доц.
К.Г. Гуревич, д.м.н., проф. РАН
И.А. Егорова, к.м.н.
О.В. Зайратьянц, д.м.н., проф.
И.О. Иваников, д.м.н., проф.
Т. Ито, проф. (Япония)
С.В. Кашин, к.м.н.
И.В. Киргизов, д.м.н., проф.
И.Е. Колтунов, д.м.н., проф.
Л.В. Кудрявцева, д.м.н., проф.
М.А. Ливзан, д.м.н., проф.
И.В. Маев, д.м.н., проф., акад. РАН
И.А. Морозов, д.м.н., проф.
А.М. Нечипай, д.м.н., проф.
О.Ш. Ойноткинова, д.м.н., проф.
М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.
А. Репичи, проф. (Италия)
Л.М. Рошаль, д.м.н., проф.
В.Г. Румянцев, д.м.н., проф.
А.В. Чжао, д.м.н., проф.
В.Л. Эмануэль, д.м.н., проф.
А.П. Эттингер, д.м.н., проф.
Н.Д. Ющук, д.м.н., проф., акад. РАН
Э.П. Яковенко, д.м.н., проф.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Издательство МЕДИА СФЕРА Москва • MEDIA SPHERA Publishing GROUP Moscow

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL INVESTIGATIONS

Шулешова А.Г., Данилов Д.В., Бондарева К.А.
Современные методы визуализации очаговых изменений слизистой оболочки пищевода у пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
3 *Shuleshova A.G., Danilov D.V., Bondareva K.A.*
The modern methods for the visualization of the changes in the oesophageal mucous membrane of the patients presenting with the erosive form of gastroesophageal reflux disease

Быкова В.И., Сиднева Ю.Г., Горелик А.Л., Лукьянов В.И., Валиуллина С.А.
Влияние способа питания на реабилитацию детей после тяжелых церебральных травм
11 *Bykova V.I., Sidneva Yu.G., Gorelik A.L., Lukyanov V.I., Valiullina S.A.*
The influence of the mode of nutrition on the mental activity of the children with minimal consciousness after severe brain injuries

Веселов В.В., Нечипай А.М., Веселов А.В., Васильченко А.В., Королевский Е.С.
Первый опыт «безгазовой» колоноскопии с использованием раздуваемого баллона
17 *Veselov V.V., Nechipaj A.M., Veselov A.V., Vasil'chenko A.V., Korolevskii E.S.*
The first experience in colonoscopy with the use of an inflatable balloon in the absence of air insufflation

Завьялов Д.В., Кашин С.В., Крюкова Т.В., Мельникова Е.В., Реутова Ю.В.
Алгоритм первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки
23 *Zav'yalov D.V., Kashin S.V., Kryukova T.V., Mel'nikova E.V., Reutova Yu.V.*
The algorithm for primary diagnostics of colorectal epithelial tumors

Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гиоева И.З.
Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений
29 *Oynotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Gioeva I.Z.*
The role of microbiota in pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ REVIEW OF THE LITERATURE

Аксенов В.А., Никонов Е.Л.
Применение пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника, болезнях печени и инфекционных заболеваниях
35 *Aksenov V.A., Nikonov E.L.*
The application of probiotics for the treatment of inflammatory bowel diseases, hepatopathy, and infectious diseases

Плавинский С.Л., Баринова А.Н.
Экономические последствия введения препарата Креон Микро в базовую терапию экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей с муковисцидозом
46 *Plavinskii S.L., Barinova A.N.*
The economic consequences of the introduction of Creon Micro into the basal therapy of exocrine pancreas deficiency due to cystic fibrosis in the children presenting with mucoviscidosis

ОБМЕН ОПЫТОМ EXCHANGE OF EXPERIENCE

Вологжанина Л.Г.
Клинико-эпидемиологические характеристики и коморбидность эндоскопически позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
54 *Vologzhanina L.G.*
The clinical-epidemiological characteristics and comorbidity of endoscopically positive gastroesophageal reflux disease

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ THE GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

Нехрикова С.В., Титов А.Ю., Веселов А.В.
Влияние препарата постеризан на заживление послеоперационных ран анального канала и промежности
59 *Nekhrikova S.V., Titov A.Yu., Veselov A.V.*
The influence of posterisan on the healing of the postoperative wounds of the anal canal and perineum

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CASE REPORT

Молитвословов А.Б., Юрасов А.В., Войчик Э.А., Чудаев Д.Б., Ракинцев В.С.
Важность мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с тотальным панкреонекрозом
66 *Molitvoslovov A.B., Yurasov A.V., Voichik E.A., Chudaev D.B., Rakintsev V.S.*
The importance of the multidisciplinary approach to the treatment of the patients presenting with total pancreonecrosis

Бедин В.В., Венгеров В.Ю., Нечипай А.М., Коржева И.Ю., Комиссаров Д.Ю.
Этапное комбинированное эндоскопическое лечение пациента с гигантскими инфицированными псевдокистами поджелудочной железы с секвестрами
72 *Bedin V.V., Vengerov V.Yu., Nechipaj A.M., Korzheva I.Yu., Komissarov D.Yu.*
The staged combined endoscopic treatment of a patient presenting with giant infected pancreatic pseudocysts with sequestration

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 78 INSTRUCTIONS OR AUTHORS

© Медиа Сфера, 2017

https://doi.org/10.17116/dokgastro2017623-10

Современные методы визуализации очаговых изменений слизистой оболочки пищевода у пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Д.м.н., проф. А.Г. ШУЛЕШОВА*, асс. Д.В. ДАНИЛОВ, К.А. БОНДАРЕВА

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Цель — оценить распространенность очаговых изменений слизистой оболочки пищевода (СОП) у пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и установить распространенность пищевода Барретта (ПБ). Оценить диагностическую значимость конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМ) в диагностике неопластических изменений СОП. **Материал и методы.** Биопсию СОП для морфологического исследования выполняли 214 пациентам с эрозивным эзофагитом (ЭЭ). Осмотр при помощи дополнительных методов визуализации (NBI, ZOOM, КЛЭМ) проводили 30 пациентам, у которых при первичном осмотре были выявлены участки с подозрением на гиперплазию, метаплазию или дисплазию. Исследовано 46 поверхностных очаговых изменений СОП. **Результаты.** Очаговые изменения СОП выявлены у 81 (37,9%) пациента из 214. При этом у 11 (5,1%) пациентов имелось сочетание нескольких видов. Гиперплазии выявлены у 17,3%, очаги желудочной метаплазии — у 14,6%, кишечной метаплазии — у 5,1%, дисплазии на фоне кишечной метаплазии выявлены у 0,9% пациентов, страдающих эрозивной формой ГЭРБ. Установлена диагностическая ценность комбинации NBI + ZOOM + КЛЭМ: для гиперплазий — чувствительность 100%, специфичность 84% и точность 95,7%; для желудочной метаплазии — 90,9, 100 и 97,8% соответственно; для кишечной метаплазии — 100, 97,4 и 97,8% соответственно. **Заключение.** Очаговые изменения СОП широко распространены среди пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. ПБ диагностируют у 6% пациентов. Комбинация NBI+ZOOM+КЛЭМ обладает высокой диагностической ценностью.

Ключевые слова: ГЭРБ, эрозивный эзофагит, пищевод Барретта, очаговые изменения, КЛЭМ.

The modern methods for the visualization of the changes in the oesophageal mucous membrane of the patients presenting with the erosive form of gastroesophageal reflux disease

A.G. SHULESHOVA, D.V. DANILOV, K.A. BONDAREVA

Central State Medical Academy, General Management Department of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. The objective of the present study was to evaluate the distribution of the focal changes over the oesophageal mucous membrane (OMM) in the patients presenting with the erosive form of gastroesophageal reflux disease (GERD) and the prevalence of the Barrett's oesophagus (BO). The secondary objective was to estimate the diagnostic significance of confocal laser endomicroscopy (CLEM) employed to reveal neoplastic changes in OMM. **Materials and methods.** OMM biopsy specimens for the morphological studies were obtained from 214 patients presenting with erosive oesophagitis (EO). Thirty patients in whom the primary examination revealed the sites suggestive of hyperplasia, metaplasia or dysplasia were additionally examined with the application of such visualization techniques as NBI, ZOOM, and CLEM. A total of 46 surface focal changes were identified in OMM of the participants of the study. **Results.** The presence of focal changes in OMM was documented in 81 (37,9%) patients of the 214 ones. 11 (5,1%) of them presented with the combination of several types of the changes. Hyperplasia was diagnosed in 17,3% of the patients, focal gastric metaplasia in 14,6%, focal intestinal metaplasia in 5,1%, dysplasia with concomitant intestinal metaplasia in 0,9% of the patients suffering from the erosive form of GERD. The studyh as demonstrated the diagnostic value of the combination of NBI + ZOOM + CLEM: the sensitivity of combination of these methods for the detection of hyperplasia was estimated at 100%, specificity at 84%, and accuracy at 95,7%. The values of these characteristics for gastric metaplasia were 90.9, 100, and 97,8%; for intestinal metaplasia 100, 97,4, and 97,8% respectively. **Conclusion.** The focal changes in oesophageal mucous membrane are widespread among the patients presenting with the erosive form of GERD. Barrett's oesophagus is diagnosed in 6% of the patients. The combination of NBI + ZOOM + CLEM is of high diagnostic value for the visualization of the changes in the oesophageal mucous membrane of the patients presenting with the erosive form of gastroesophageal reflux disease

Keywords: GERD, erosive oesophagitis, Barrett's oesophagus, focal changes, CLEM.

Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) определяется ростом ее распространенности во всем мире, влиянием симптомов ГЭРБ на качество жизни больных, возникновением у значительного числа пациентов осложнений со стороны пищевода, таких как язвы, стриктуры, пищевод Барретта (ПБ), аденокарцинома [1, 2]. Изжогу как ведущий симптом заболевания в странах западной Европы и США испытывают 40—50% взрослого населения [3]. В России, по данным ис-

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: shuleshova@yandex.ru

следований, изжога беспокоит 43—58,4% населения [4, 5]. Особое значение придают диагностике ПБ, при котором выявляется специализированный цилиндрический эпителий (кишечная метаплазия полного или неполного типа), так как эти клетки несут в себе злокачественный потенциал, при этом риск развития аденокарциномы увеличивается в 20—60 раз по сравнению с общей популяцией [6—8].

Для диагностики ПБ рекомендуется выполнять прицельную биопсию из участков с повреждениями, а затем слепую 4-квадрантную биопсию каждые 2 см. Этот подход является трудоемким, дорогостоящим и сложным, а его результаты не всегда точны. Детальный анализ операционного материала после эзофагоэктомии показал, что зоны с дисплазиями и участками рака имеют небольшие размеры у пациентов с ПБ. Чтобы решить проблему диагностики очаговых изменений малых размеров и повысить ее точность, разработаны передовые методы: Zoom, NBI, конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ) [9—12]. Использование увеличительной техники во время эндоскопии позволяет наиболее точно определять минимальные нарушения архитектоники слизистой оболочки пищевода (СОП), различать участки изменений и определять их границы благодаря 100-кратному увеличению изображения.

При использовании системы воспроизводства изображения в узком диапазоне спектра (NBI), во время эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) для освещения применяют белый свет, пропущенный через специальные светофильтры. Благодаря тому, что световые лучи различных диапазонов спектра отражаются от структурных элементов слизистой оболочки пищевода по-разному, получаемое изображение становится более контрастным, что позволяет анализировать изменения архитектоники сосудистого рисунка.

Одной из новых возможностей эндоскопии является КЛЭМ, которая позволяет проводить анализ изменения слизистой оболочки на клеточном уровне благодаря 1000-кратному увеличению изображения. Микроскопическому анализу подвергаются наиболее подозрительные участки слизистой пищевода. Для получения изображения используется лазер и флуоресцирующее вещество [13].

Материал и методы

В исследовании приняли участие 214 пациентов, у которых при эндоскопическом исследовании выявлен эрозивный эзофагит (ЭЭ). ЭГДС выполняли на видеосистеме Olympus Exera II (Япония) с осмотром аппаратами в режимах высокой четкости (HRE). Всем пациентам проведена биопсия СОП для морфологического исследования: два фрагмента из видимого дефекта слизистой оболочки и два фрагмента из участка пищевода, находящегося на 2 см выше розетки кардии; дополнительно биопсию выполняли при выявлении подозрительных участков. Группе пациентов (n=30), у которых при первичном осмотре были выявлены участки с подозрением на гиперплазию, метаплазию и дисплазию, проводили осмотр при помощи дополнительных методов визуализации — NBI и ZOOM. Также всем 30 пациентам выполнена КЛЭМ выявленных очаговых изменений.

В режимах узкого спектра (NBI), дополненного режимом оптического увеличения (Zoom), оценивалась архитектоника ямочного микрорельефа СОП и выявлялись участки, содержащие ямочный рисунок, характерный для гиперплазии слизистой оболочки, желудочной, кишечной метаплазии и дисплазии. Затем в режиме оптического увеличения с усилением узким спектром света эндоскоп подводился к зоне с изменениями в СОП. Далее минизонд GastroFlexTM с глубиной сканирования 70—130 мкм или GastroFlexUHDTM с глубиной сканирования 55—65 мкм проводился через рабочий канал гастроскопа до легкого контакта с СОП. У 30 пациентов было исследовано 46 поверхностных очаговых изменения СОП.

Получаемые во время исследования на экране монитора Cellvizio видеозаписи и отдельные изображения микрососудистого русла и рельефа СОП оценивались и сопоставлялись с типами конфокальных картин, а затем сохранялись в цифровом виде с последующим проведением ретроспективного анализа полученных данных.

Цель исследования — оценить распространенность различных очаговых изменений СОП у больных эрозивной формой ГЭРБ, установить распространенность ПБ среди пациентов, страдающих эрозивной формой ГЭРБ, оценить диагностическую значимость КЛЭМ в диагностике очаговых изменений СОП.

Результаты

В результате гистологического исследования биоптатов СОП у 81 (37,9%) пациента выявлены очаговые изменения СОП (94 образца). При этом у 11 (5,1%) сочеталось несколько видов. Среди сочетанных изменений наибольшее распространение имеют гиперплазии — 54,2%, желудочная и кишечная метаплазия составили 37,5 и 8,3% соответственно.

Как видно из данных **табл. 1**, наиболее распространенными являются гиперплазии СОП, которые выявлены у 17,3% пациентов. Очаги желудочной и кишечной метаплазии имелись у 14,6 и 5,1% паци-

Таблица 1. **Распространенность различных видов очаговых изменений дистальной части пищевода у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ (*n*=214)**

Характер изменений	Число больных	%
Гиперплазия	37	17,3
Желудочная метаплазия	31	14,6
Кишечная метаплазия	11	5,1
Кишечная метаплазия с очагами дисплазии	2	0,9
Очаговых изменений не выявлено	133	62,1
Всего	214	100

Таблица 2. **Распространенность различных видов очаговых изменений дистальной части пищевода в зависимости от степени тяжести эрозивного эзофагита, абс. (%)**

Характер изменений	Степень эрозивного эзофагита (*n*=81)				Всего
	I (*n*=81)	II (*n*=52)	III (*n*=42)	IV (*n*=39)	
Гиперплазия	2 (2,5)	7 (13,5)*	10 (23,8)	18 (46,2)$^{4*,+,++}$	37 (45,7)
Желудочная метаплазия	0	1 (2)	11 (26,2)**,***	19 (48,7)$^{4*,+,++}$	31 (38,3)
Кишечная метаплазия	0	0	2 (4,8)	9 (10,3)$^{4*,+,++}$	11 (13,6)
Дисплазия	0	0	0	2 (5,1)^{4*}	2 (2,5)

Примечание. * — различия достоверны при сравнении показателей у пациентов с I и II степенью ЭЭ ($p<0,05$); ** — различия достоверных при сравнении показателей у пациентов с I и III степенью ЭЭ ($p<0,05$); *** — различия достоверны при сравнении показателей у пациентов с II и III степенью ЭЭ ($p<0,05$); ^{4*} — различия достоверны при сравнении показателей у пациентов с I и IV степенью ЭЭ ($p<0,05$); + — различия достоверны при сравнении показателей у пациентов с II и IV степенью ЭЭ ($p<0,05$); ++ — различия достоверны при сравнении показателей у пациентов с III и IV степенью ЭЭ ($p<0,05$).

ентов соответственно. Дисплазия встречалась у 0,9% пациентов в очагах кишечной метаплазии. Таким образом, распространенность ПБ у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ составила 6%.

В **табл. 2** показано, что у пациентов с ЭЭ I степени очаговые изменения СОП встречаются реже и представлены в основном гиперплазиями (2,5%; $p<0,05$).

У пациентов со II степенью ЭЭ количество выявленных гиперплазий возрастает (13,5%). Желудочная метаплазия выявлена у 2% пациентов этой группы.

В группе пациентов с ЭЭ III степени гиперплазии и желудочная метаплазия встречаются почти в равном количестве: у 23,8 и у 26,2% пациентов соответственно ($p<0,05$), у 4,8% пациентов выявляется кишечная метаплазия.

Среди пациентов с IV степенью ЭЭ кишечная метаплазия выявляется у 10,3% пациентов, что достоверно превышает показатели в группе пациентов с ЭЭ I, II и III степени ($p<0,05$). Очаги дисплазии легкой степени выявлены у 2 (5,1%) пациентов. Гиперплазии и желудочная метаплазия выявляется у 46,2 и 48,7% пациентов соответственно ($p<0,05$).

Таким образом, отмечается рост частоты выявляемости очаговых изменений СОП с утяжелением степени ЭЭ. Истинный ПБ верифицируют у пациентов с III и IV степенью ЭЭ. Очаги дисплазии обнаруживают только у пациентов с IV степенью ЭЭ на фоне кишечной метаплазии.

Всего в результате первичного эндоскопического и морфологического исследования у 81 пациента выявлено 94 очаговых изменения СОП.

Таблица 3. **Распределение выявленных неопластических изменений СОП (*n*=94)**

Характер изменений	Число больных	%
Гиперплазия	45	47,9
Желудочная метаплазия	35	37,2
Кишечная метаплазия	12	12,8
Дисплазия	2	2,1
Всего	94	100

Таблица 4. **Сопоставление количества выявленных различными методами неопластических изменений слизистой оболочки пищевода**

Характер изменений	NBI + ZOOM + КЛЭМ	Морфология
Гиперплазия	25	23
Желудочная метаплазия	10	11
Кишечная метаплазия	9	8
Дисплазия	2	2
Всего	46	44

Половину (47,9%) всех выявленных изменений СОП у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ составляют гиперплазии. Желудочная метаплазия составляет 37,2% всех выявленных очаговых изменений. Кишечная метаплазия и дисплазия легкой степени выявляются в 12,2 и 2,1% случаев соответственно **(табл. 3)**.

Далее в группе из 30 пациентов с выявленными при осмотре в белом свете и с использованием дополнительных методов визуализации (NBI и ZOOM) изменениями СОП выполнена КЛЭМ. При помощи методики NBI + ZOOM + КЛЭМ исследовано 46 очаговых изменений. Морфологическое подтверждение получено для 44 неопластических изменений **(табл. 4)**.

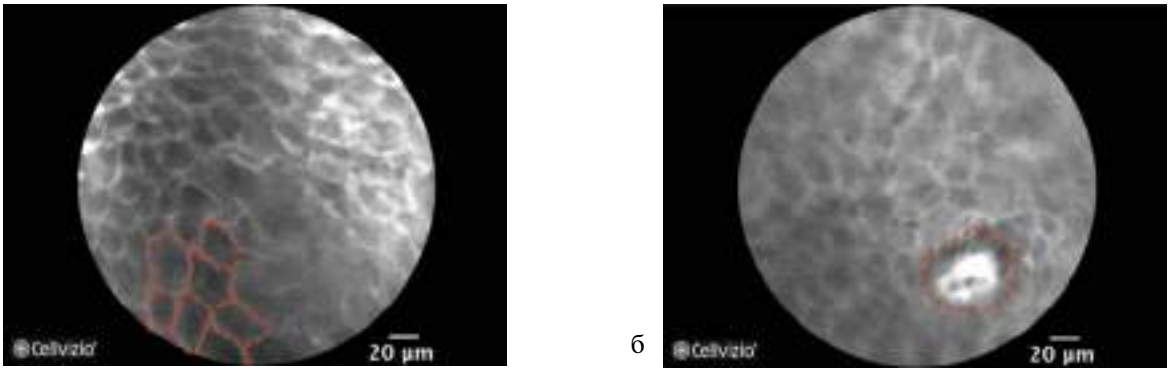

Рис. 1. **Неизмененный плоскоклеточный эпителий пищевода: эпителий представлен чешуйчатыми клетками (а); интрапапиллярная капиллярная петля (б).**

Интерпретация КЛЭМ изображений различных очаговых изменений СОП проводилась согласно классификации, принятой в Майами (2008).

Неизмененный эпителий пищевода представлен плоскими клетками без крипт или ворсинчатых структур, интрапапиллярные капиллярные петли яркие, четко отграничены **(рис. 1)**.

Воспалительные изменения характеризуются нарушением четкости структуры клеток плоского эпителия и расширением капилляров.

КЛЭМ-изображение гиперпластических полипов имеет регулярные крипты со щелевидным, узким или звездчатой формы просветом. Диаметр сосудов уменьшен.

При исследовании очаговых изменений СОП в режиме NBI+ZOOM+КЛЭМ обнаружено 23 гиперплазии, которые впоследствии подтверждены гистологически, т.е. результат истинно-положительный (ИП). Две заподозренные гиперплазии не подтвердились морфологически — ложноположительный результат (ЛП).

Таким образом, диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность (ОТ) теста составили 100, 84 и 95,7% соответственно **(табл. 5)**.

Желудочная метаплазия при КЛЭМ имеет вид цилиндрического эпителия с круглыми и дифференцированными желудочными железами, с воспалительно-расширенными кровеносными сосудами **(рис. 2)**.

При исследовании очагов с подозрением на желудочную метаплазию в режиме NBI+ZOOM+КЛЭМ выявлено 10 ИП, при этом благодаря гистологическому исследованию дополнительно выявлен 1 очаг желудочной метаплазии, ошибочно принятый нами за кишечную метаплазию, — ложноотрицательный результат (ЛО). Отсюда следует, что ДЧ, ДС и ОТ метода для очагов желудочной метаплазии составляют 90,9, 100 и 97,8% соответственно **(табл. 6)**.

Конфокальное изображение кишечной метаплазии представлено одинаковыми ворсиноподобными структурами с регулярным цилиндрическим эпителием с наличием темных бокаловидных клеток, содержащих муцин **(рис. 3)**.

При исследовании принятых за очаги кишечной метаплазии участков СОП получено 8 истинно положительных результатов, в 1 случае диагностированный нами как очаг КМ, по результатам морфологии являлся ЖМ (ЛП). Установлено, что диагностическая чувствительность, специфичность и об-

Таблица 5. **Результаты и диагностическая значимость ЭГДС с использованием дополнительных методов визуализации (NBI + ZOOM) и КЛЭМ в диагностике гиперплазий (*n*=46)**

Параметр	Значение
Результат:	
истинно-положительный	23 (50±7,4%)
ложноположительный	2 (4,3±3%)
ложноотрицательный	0 (0%)
истинно-отрицательный	21 (45,7±7,3%)
Диагностическая ценность теста, %:	
чувствительность	100
специфичность	84
прогностическая ценность положительного результата	92
прогностическая ценность отрицательного результата	100
общая точность теста	95,7

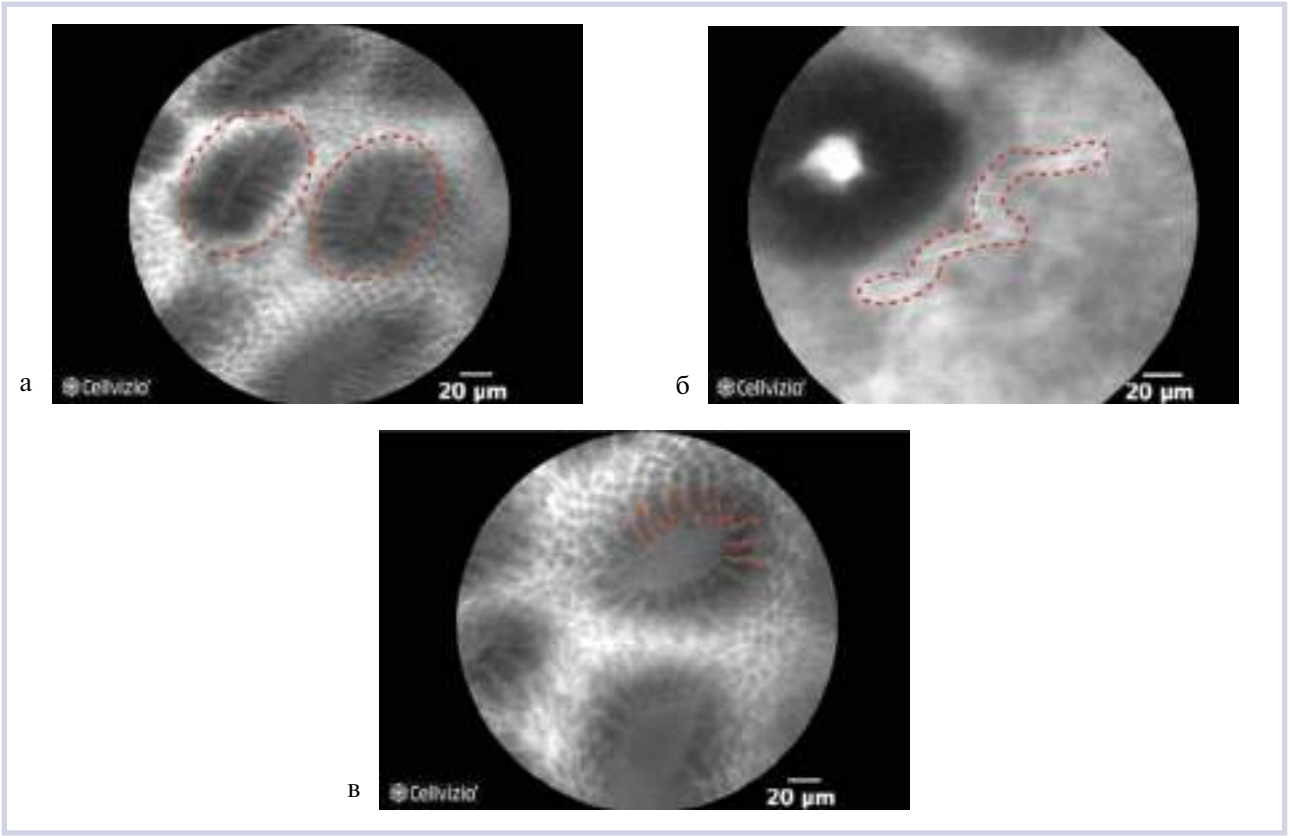

Рис. 2. **Желудочная метаплазия слизистой оболочки пищевода: округлые, одинаковые железы (желудочные ямки) (а); расширенные кровеносные сосуды (б); регулярный цилиндрический эпителий (в).**

Таблица 6. **Результаты и диагностическая значимость ЭГДС с использованием дополнительных методов визуализации (NBI + ZOOM) и КЛЭМ в диагностике желудочной метаплазии (*n*=46)**

Параметр	Значение
Результат:	
истинно-положительный	10 (21,7±6,1%)
ложноположительный	0 (0%)
ложноотрицательный	1 (2,2±2,2%)
истинно-отрицательный	35 (76,1±6,3%)
Диагностическая ценность теста, %:	
чувствительность	90,9
специфичность	100
прогностическая ценность положительного результата	100
прогностическая ценность отрицательного результата	97,2
общая точность теста	97,8

щая точность метода для очагов кишечной метаплазии составляют 100, 97,4 и 97,8% соответственно **(табл. 7)**.

У 2 пациентов в очагах кишечной метаплазии выявлены фокусы дисплазии легкой степени. Очаги дисплазии кишечной метаплазии выглядят как ворсиноподобные структуры с темным, нерегулярным, утолщенным эпителием и имеют расширенные нерегулярные капилляры **(рис. 4)**.

Обсуждение

Очаговые изменения СОП выявляются у 37,9% пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. Чаще всего встречаются гиперплазии СОП и желудочная метаплазия, которые выявляются у 17,3 и 14,6% пациентов соответственно. ПБ диагностирован у 6% пациентов, что не противоречит данным литературы [14]. Дисплазия выявляется редко — у 0,9% пациен-

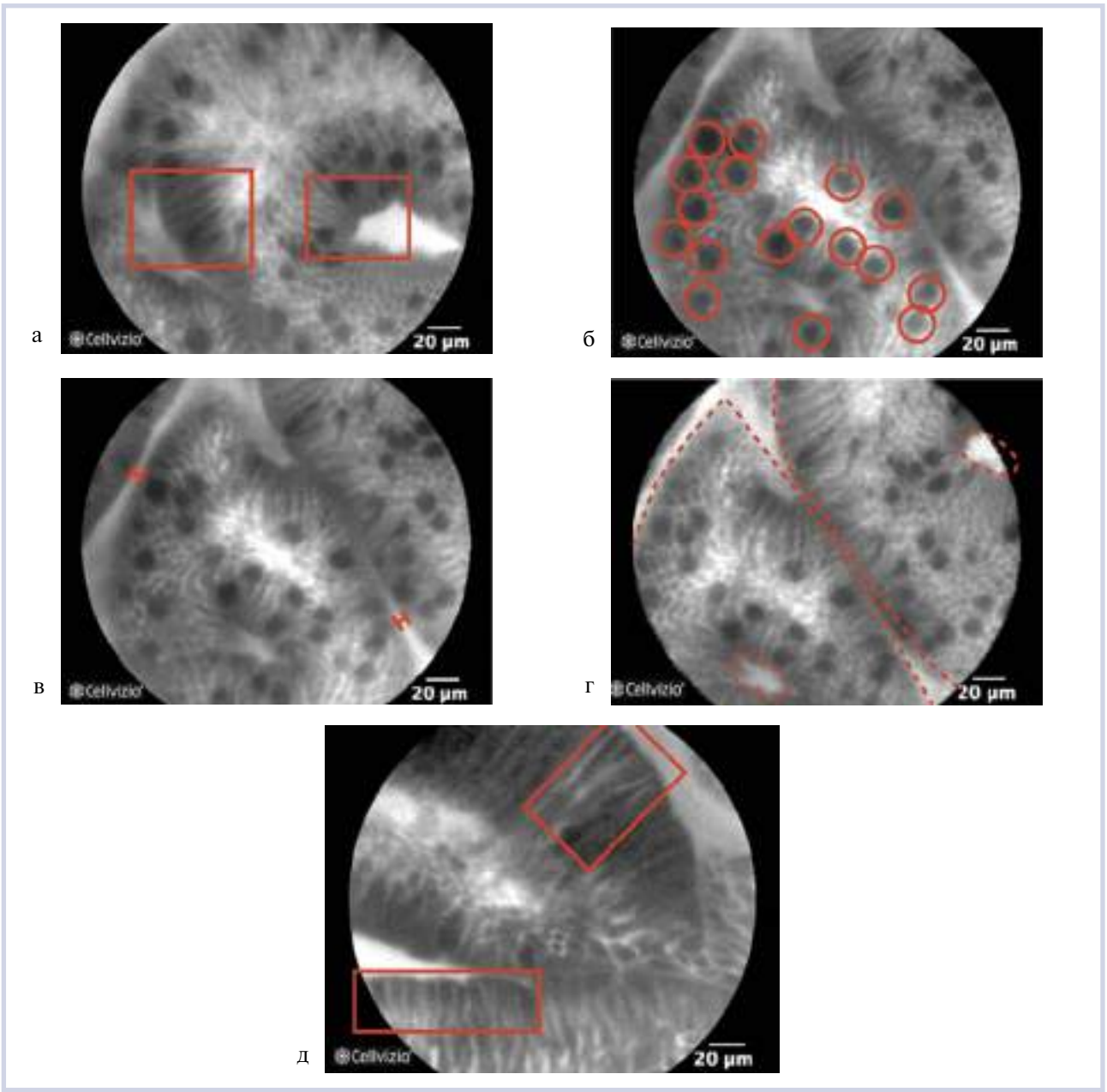

Рис. 3. **Кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода: регулярный цилиндрический эпителий (а); темные бокаловидные клетки (б); железы расположены на одинаковом расстоянии (в); железы одинакового размера и формы (г); одинаковые по форме и строению клетки (д).**

Таблица 7. **Результаты и диагностическая значимость ЭГДС с использованием дополнительных методов визуализации (NBI + ZOOM) и КЛЭМ (*n*=46)**

Параметр	Значение
Результат:	
истинно-положительный	8
ложноположительный	1
ложноотрицательный	0
истинно-отрицательный	37
Диагностическая ценность теста, %:	
чувствительность	100
специфичность	97,4
прогностическая ценность положительного результата	88,9
прогностическая ценность отрицательного результата	100
общая точность теста	97,8

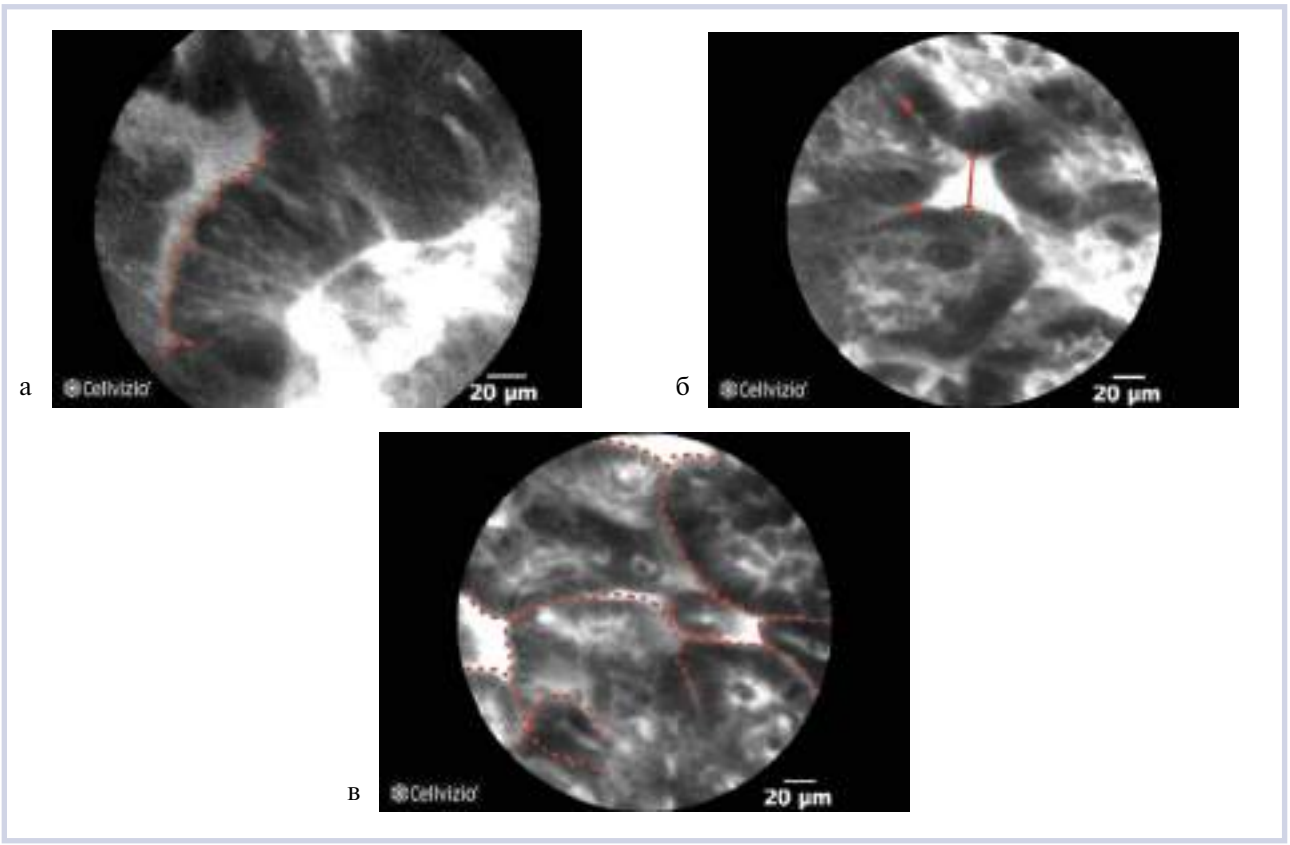

Рис. 4. **Дисплазия эпителия: пилообразная поверхность эпителия желез (а); неодинаковое расстояние между железами (б); железы разной формы и размера (в).**

тов. При этом достоверно чаще изменения СОП встречаются у пациентов с более выраженными эрозивно-язвенными поражениями — дисплазия выявлена только в группе пациентов с IV степенью ЭЭ. Применение новейших методов визуализации (NBI и ZOOM) в комбинации с конфокальной лазерной эндомикроскопией обладает достаточно высокой ДЧ, ДС и ОТ. Для гиперплазии слизистой оболочки ДЧ, ДС и ОТ составляет 100, 84 и 95,7% соответственно; для желудочной метаплазии — 90,9, 100 и 97,8% соответственно; для кишечной метаплазии — 100, 97,4 и 97,8% соответственно [15]. При этом заключение о гистологическом строении изучаемого объекта можно сделать в режиме реального времени *in vivo*, не травмируя слизистую оболочку и не приводя к образованию фиброза в подслизистом слое, что в дальнейшем упрощает лечебную тактику.

Выводы

1. Распространенность очаговых изменений СОП среди пациентов с эрозивной формой ГЭРБ высока и составляет 37,9%. Наиболее часто (17,3%) выявляются гиперплазии СОП.

2. Распространенность ПБ среди пациентов с эрозивной формой ГЭРБ составляет 6%, при этом дисплазия выявляется у 0,9% больных.

3. Комбинированный метод эндоскопического обследования NBI + ZOOM + КЛЭМ обладает высокой чувствительностью, специфичностью и точностью: для гиперплазий 100, 84 и 95,7% соответственно; для желудочной метаплазии 90,9, 100 и 97,8% соответственно; для кишечной метаплазии 100, 97,4 и 97,8% соответственно.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine [Internet].* 1999;340(11):825-831. https://doi.org/10.1056/nejm199903183401101

2. Avidan B1, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):1930-1936. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05902.x

3. EISEN G. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease: what we know and what we need to know. *The American Journal of Gastroenterology. Springer Nature*. 2001;96(8):S16-S18. https://doi.org/10.1016/s0002-9270(01)02580-1
4. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Мананников И.В. Изжога как один из основных критериев ГЭРБ (результаты одного эпидемиологического исследования). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004;1:164-165. [Lazebnik LB, Vasil'ev UV, Manannikov IV. Heartburn as one of the main criteria of GERD. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2004;1:164-165. (In Russ.)].
5. Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, Vasilyev YV, Masharova AA, Manannikof I. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Journal of Clinical Gastroenterology. Ovid Technologies*. 2006;40(Suppl.4):S199. https://doi.org/10.1097/00004836-200609001-00105
6. Nandurkar S, Talley NJ. Epidemiology and natural history of reflux disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2000;14(5):743-757. https://doi.org/10.1053/bega.2000.0122
7. Anderson LA. Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: Results from the FINBAR study. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(10):1585. https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i10.1585
8. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut. BMJ*. 2005;54(Suppl.1):i1-i5. https://doi.org/10.1136/gut.2004.041517
9. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, et al. In Vivo Histology of Barrett's Esophagus and Associated Neoplasia by Confocal Laser Endomicroscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(8):979-987. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.05.010
10. Kerry B. Dunbar, Patrick Okolo, Elizabeth Montgomery, Marcia Irene Canto. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:645-654. https://doi.org/ 10.1016/j.gie.2009.02.009
11. Шулешова А.Г., Потехина Е.В., Завьялов М.О., Данилов Д.В., Фомичева Н.В. Диагностика очаговых изменений толстой кишки с применением сочетанных методик (узкоспектральной, увеличительной эндоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии). *Доказательная гастроэнтерология*. 2016;5(2):22-29. [Shuleshova AG, Potekhina EV, Zav'yalov MO, Danilov DV, Fomicheva NV. Diagnostics of focal lesions in the colon with the application of the combined techniques (narrow-band imaging endoscopy, magnifying endoscopy, and confocal laser endomicroscopy). *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2016;5(2):22-29. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/dokgastro20165222-29
12. Шулешова А.Г., Завьялов М.О., Канарейцева Т.Д., Ульянов Д.Н., Потехина Е.В., Калинников В.В., Репин И.Г., Данилов Д.В., Фомичева Н.В. Современные эндоскопические уточняющие методики в диагностике эпителиальных образований слизистой оболочки желудка. *Доказательная гастроэнтерология*. 2016;5(3):23-30. [Shuleshova AG, Zav'yalov MO, Kanareitseva TD, Ul'yanov DN, Potekhina EV, Kalinnikov VV, et al. The application of the modern endoscopic updating techniques for the detection of epithelial structures in gastric mucosa. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2016;5(3):23-30. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/dokgastro20165323-30
13. Щербаков П.Л., Кирова М.В., Хомерики С.Г., Васнев О.С., Ким Д.О. Пищевод Барретта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:62-70. [Shcherbakov PL, Kirova MV, Homeriki SG, Vasnev OS, Kim DO. Barrett's esophagus. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2012;8:62-70. (In Russ.)].
14. Кирова М.В., Щербаков П.Л. Результаты статистического анализа больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта. *Доктор.Ру*. 2015;103(2-2);12-12а. [Kirova MV, Shcherbakov PL. The results of the statistical analysis patients gastroezofagealny reflux disease and Barrett's esophagus. *Doctor.Ru*. 2015;103(2-2):12-12a. (In Russ.)].
15. Солодкий В.А., Синев Ю.В., Иванова О.В., Грунин И.Б., Коломацкая П.Б. Возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике пищевода Барретта. *Российский медицинский журнал*. 2013;1:33-36. [Solodkiy VA, Sinev YuV, Ivanova OV, Grunin IB, Kolomatskaya PB. The possibilities of confocal laser endomicroscopy in diagnostics of Barrett esophagus. *RMJ*. 2013;1:33-36. (In Russ.)].

Поступила 12.04.2017

https://doi.org/10.17116/dokgastro20176211-16

Влияние способа питания на реабилитацию детей после тяжелых церебральных травм

В.И. БЫКОВА*, к.м.н. Ю.Г. СИДНЕВА, А.Л. ГОРЕЛИК, В.И. ЛУКЬЯНОВ, д.м.н., проф. С.А. ВАЛИУЛЛИНА

НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Статья посвящена простому, но важному вопросу, возникающему на ранних этапах реабилитации детей, находящихся в сниженном сознании после тяжелых повреждений головного мозга: влияет ли выбранный способ приема пищи (естественный или вынужденный) на процесс восстановления психической активности? В статье приведены два клинических примера с динамическим наблюдением изменения психической активности у детей, находящихся в сниженном сознании после тяжелой черепно-мозговой травмы, при переходе их на иной способ кормления на фоне неизменной медикаментозной терапии. Результаты наблюдений показывают, что при изменении способа кормления с вынужденного на естественный у детей не только меняется поведенческий и эмоциональный статус, но и увеличивается общее количество сигналов коммуникации, происходит переход на более высокий уровень сознания (по шкале Доброхотовой—Зайцева, 1993; SCABL n, 2015). И, наоборот, в ситуации ухода от естественного способа кормления происходит регресс психической активности ребенка.

Ключевые слова: дети, тяжелая травма головного мозга, угнетение сознания, способ приема пищи, психическая активность, детская реабилитация.

The influence of the mode of nutrition on the mental activity of the children with minimal consciousness after severe brain injuries

V.I. BYKOVA, YU.G. SIDNEVA, A.L. GORELIK, V.I. LUKYANOV, S.A. VALIULLINA

Clinical and Research Institute of Emergency Children's Surgery and Traumatology, Moscow Health Department, Moscow, Russia

This article deals with a simple but nevertheless very important problem. This problem is related to the early rehabilitation of the children presenting with minimal consciousness after severe injuries to the brain. The question is «How does the chosen mode of nutrition (natural or forced) influence the recovery of mental activity?» The article contains two clinical examples of the dynamic observation over variations of mental activity in the children with minimal consciousness after severe craniocerebral injury (SCI). The different modes of feeding in association with various therapeutic modalities are considered. The choice of one or another mode of nutrition, either forced or natural, for the children may lead to a change in their behavioral and emotional status. Specifically, the transition from the forced nutrition to natural one is responsible for the increase of the total number of communication signals and promotes transition to a higher level of consciousness estimated based on the Dobrokhotova—Zaitsev scale (1993; SCABL n, 2015). The opposite situation, i.e. the transition from natural to forced nutrition, results in the impairment of the mental activity of the children.

Keywords: children, severe brain injury, depression of consciousness, the mode of nutrition, mental activity, rehabilitation of children.

Полученный в любой практике опыт имеет ценность только при своей рефлексии, обобщении, систематизации и осмыслении, что необходимо как для улучшения процесса дальнейшей практики, так и для уменьшения вероятности будущих ошибок. Длительное наблюдение ранней реабилитации в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (НДХиТ) г. Москвы позволила авторам накопить определенный опыт ведения, лечения и восстановления детей, находящихся в сниженном сознании после тяжелых повреждений головного мозга, таких как черепно-мозговая травма (ЧМТ), гипоксия и другие повреждения.

Реабилитация детей после тяжелых церебральных травм является многопараметрическим и разноплановым процессом, в ходе которого пациенту возвращается его физическая, когнитивная и психическая целостность. В отечественной литературе это не единожды освещалось разными авторами [1—4]. Успешность и скорость восстановительного процесса определяются суммой векторов совместных усилий врачей различных специальностей, слаженностью и своевременностью их действий, а также помощи родственников [5—7]. Чем точнее и корректнее выбрано направление работы всех специалистов вокруг маленького пациента, тем больше

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: v_i_bykova@mail.ru

общий суммарный вектор восстановления, а реабилитация происходит максимально быстро и эффективно.

Вместе с тем в настоящее время реабилитация представляется как стандартизированный процесс, идущий только в рамках определенных (в зависимости от патологии) протоколов, что неминуемо приводит к редукционизму, когда любые явления объясняются просто, а сложный процесс восстановления сводится к сумме простых и кажущихся иногда необходимыми действий [8].

Если ребенок перенес тяжелое повреждение головного мозга и находится в сниженном сознании, то ему для восстановления требуется много физических сил, которые он должен получать, в том числе, и из пищи. Однако если его сознание дезинтегрировано [1, 9], и ребенок не может принимать пищу через рот (например, из-за нарушения глотания), то необходимо использовать дополнительный путь доставки питания («вынужденное кормление»).

Казалось бы, все правильно, но тем не менее результаты наблюдений за восстановлением таких детей показывают, что перевод пациентов на полное вынужденное кормление (при условии неизмененной медикаментозной терапии) приводит к ухудшению их психического состояния — к регрессу в поведенческом и эмоциональном статусе, депривации коммуникативных возможностей, а в целом — к снижению уровня сознания.

Возникает вопрос: влияет ли сам способ принятия пищи (естественный или вынужденный) на общий процесс восстановления психической активности у детей при сниженном уровне сознания после тяжелых поражений головного мозга?

Целью исследования стал анализ влияния способа приема пищи на динамику восстановления после тяжелой ЧМТ на раннем этапе реабилитации у детей в сниженном сознании.

Материал и методы

Два мальчика с последствиями тяжелой ЧМТ (3 и 9 лет) поступили на лечение и реабилитацию в НИИ НДХиТ. Во время госпитализации у каждого ребенка происходила смена способа «доставки пищи» (в одном случае — с естественного на вынужденный, а в другом — с вынужденного на естественный) на фоне неизменной медикаментозной терапии.

Оценка и анализ состояний уровня сознания, поведенческого и эмоционального статусов, уровня коммуникативной активности детей на остром этапе восстановления после тяжелой ЧМТ проводилась в динамике с помощью шкальных оценок (Доброхотова—Зайцев, SCABL n), учитывались данные осмотров нейрохирургом, неврологом, ЛОР-врачом, логопедом, нейропсихологом, педагогом-дефектологом, а также данные рентгенологических методов исследования — компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Результаты восстановления психической активности оценивались:

— по методу наблюдения (осмотр с оценкой поведенческого и эмоционального статусов);

— по шкале оценки восстановления сознания Доброхотовой—Зайцева (1993);

— по шкале оценки коммуникативных возможностей Быкова—Лукьянова SCABL n (2015).

Выбранный в исследовании метод «Case study» позволяет рассмотреть особенности и закономерности, свойственные данной группе пациентов при изменении одного параметра.

Исследование является ретроспективным и когортным.

Результаты

Клиническое наблюдение 1. На 79-е сутки после тяжелой ЧМТ, полученной в дорожно-транспортном происшествии (ДТП) 26.08.2016, мальчик 10 лет поступил в клиническое отделение НИИ НДХиТ с хорошим реабилитационным прогнозом: большой вероятностью перехода на более высокий уровень сознания и увеличения двигательной активности.

Диагноз при поступлении: «последствия тяжелой закрытой ЧМТ в результате ДТП. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Диффузно-аксональное повреждение (ДАП). Симптоматическая эпилепсия. Спастический тетрапарез. Костный дефект правой теменной области. Субдуральные гидромы правого полушария. Состояние после удаления субдуральной гематомы, ревизии органов брюшной полости (21.08.2016). Минимальное сознание».

Операция в НИИ НДХиТ: чрескожная пункционная гастростомия под контролем ЭГДС (14.11.2016), краниопластика дефекта в правой теменной области титановой пластиной (14.11.2016), закрытое наружное дренирование субдуральной гидромы слева (18.11.2016).

Клиническая картина при поступлении. Минимальный уровень сознания. Положение тела вынужденное (в результате повышения тонуса в конечностях). Непродолжительное время фиксирует взгляд, следит. Простые инструкции не выполняет. Произвольные движения минимальны. Питание зондовое (гастральный зонд). При неврологическом осмотре: зрачки средней величины, D>S. Расходящееся косоглазие. Лицо симметричное в покое и при сокращении мимических мышц. Спастический тетрапарез, больше слева.

Поведенческий статус. Лежит на спине, с притянутыми в локтях к телу руками, открывает глаза и «подсматривает» за собеседником. Периодически возникает тонус во всем теле, что приносит ребенку страдание — он начинает плакать в голос. Тонические реакции не связаны с фактом общения. На обращение к ребенку идут повторяющиеся жевательные движения. Со слов матери, может поворачивать самостоятельно голову. Если поворачивать голову ребенка, то он помогает это делать. На обращение по имени широко открывает глаза, фокусирует взгляд и переводит его за лицом собеседника. Хорошо понимает ситуацию вокруг. Может отвечать на простые вопросы повторными моргательными движениями (что соответствует ответу «да»).

Эмоциональный статус. Явно пугается контакта с незнакомым человеком, но постепенно успокаивается, запоминает «эмоциональную угрозу» от разных людей и на повторный приход специалиста начинает плакать. Хитрит во время общения со специалистом: если к нему обращаться, закрывает глаза, как будто спит, но при разговоре специалиста с мамой внимательно наблюдает за происходящим и прислушивается. Может плакать в голос, в ответ на болевые раздражители и тонус, однако, если ребенка утешать или отвлекать, то плач проходит.

Состояние сознания по шкале Доброхотовой—Зайцева: акинетический мутизм с эмоциональными реакциями (стадия IV).

Оценка по шкале коммуникативной активности SCABL n (1) составляет 50 баллов.

Программа реабилитации была направлена на решение следующих задач: повысить уровень сознания, уменьшить спастичность. В соответствии с поставленными задачами реабилитационный процесс включал занятия медицинского психолога, педагога-дефектолога, логопеда, специалистов ЛФК, физиотерапевта, массажиста.

Медикаментозная поддержка восстановления последствий тяжелой ЧМТ назначалась с учетом:

1) патогенетических процессов поражения головного мозга;

2) точки приложения фармакологического механизма действия того или иного лекарственного препарата в соответствующих возрасту дозах.

Ввиду этого фармакотерапия была направлена на достижение следующих целей.

1. Коррекция нейромедиаторного обмена:

— дофамина — комбинированным препаратом леводопа + карбидопа (наком);

— серотонина — селективным ингибитором обратного захвата серотонина препаратом сертралин (золофт).

2. Коррекция мышечного тонуса — препаратом тизанидин (сирдалуд).

3. Достижение церебропротективного и антиоксидантного эффекта — препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол).

С момента поступления с симптоматикой нейрогенной дисфагии в сниженном состоянии сознания после тяжелой ЧМТ мальчик наблюдался ЛОР-врачом, логопедом и педиатром. В связи с отсутствием положительной динамики псевдобульбарных нарушений, высоким риском аспирации было рекомендовано установить гастростому.

На 84-е сутки после ЧМТ был осуществлен переход на вынужденное кормление через гастростому с полным запретом кормления через рот. В соматическом и неврологическом статусе отрицательной динамики не наблюдали.

Поведенческий статус в послеоперационном периоде. Лежит на спине с притянутыми и согнутыми в локтях обеими руками, не демонстрирует заинтересованности тем, что происходит вокруг. На общение возникновение тонуса не отмечается. Нет самостоятельного поворота головы, а также собственных усилий для поворота. Жевательных повторяющихся движений практически нет. Есть длительная фокусировка взгляда, слежение за лицом собеседника и реакция на обращение по имени. Отмечено снижение регулярности ответов «да» моргательными движениями.

Эмоциональный статус. Лежит в кровати, не демонстрирует заинтересованности тем, что происходит вокруг. Имеет место эмоциональная индифферентность и отгороженность.

Состояние сознания по Доброхотовой—Зайцеву: отрицательная динамика в рамках акинетического мутизма с эмоциональными реакциями (стадия IV).

Оценка по шкале коммуникативной активности SCABL n (2) составляет 34 балла. Дельта –26 баллов.

Клиническое наблюдение 2. В реанимационное отделение НИИ НДХиТ 30.10.2016 в 1-е сутки после ЧМТ поступил ребенок 4-х лет, пострадавший в ДТП 29.10.2016, с низким реабилитационным прогнозом.

Диагноз при поступлении: «тяжелая закрытая ЧМТ. Ушиб головного мозга. ДАП II. Субарахноидальное кровоизлияние. Линейный перелом левой теменной кости. Эпидуральная гематома лобной области слева. Вдавленный перелом теменной кости справа. Расхождение коронарного шва. Краниофациальная травма: двойной перелом нижней челюсти слева, обширная подапоневротическая гематома, ушибленная рана подъязычной области. ИВЛ, медикаментозная седация».

Операции в НИИ НДХиТ: установка датчика внутричерепного давления (30.10.2016), декомпрессивная трепанация черепа (30.10.2016), ушивание слизистой оболочки рта (30.10.2016), чрескожная пунк-

ционно-дилятационная трахеостомия (10.11.2016), чрескожная пункционная гастростомия (15.11.2016), замещение посттрепанационных дефектов свода черепа аутотрансплантатами (22.12.2016).

Клиническая картина при поступлении. Медикаментозная седация. Зрачки округлой формы, D=S. Фотореакция живая, симметричная. Нистагмоподобные движения глазных яблок при взгляде в стороны. Глазные щели равны. Лицо симметричное. Глоточный рефлекс снижен. Псевдобульбарный синдром. Мышечный тонус повышен по спастическому типу. Сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, равны. Брюшные рефлексы низкие, равны. Умеренные спастический тетрапарез. Функции тазовых органов непроизвольные.

Поведенческий статус. Реагирует не только на болевые раздражители, но и на обращение по имени и мягкие прикосновения. Реакции повторяемы. Все реакции демонстрируются телесно (увеличивается общее количество сигналов в двигательной карте, начинает часто дышать, появляется тремор в правой ножке).

Эмоциональный статус. Эмоциональные реакции, демонстрируемые телом и вегетативно.

Состояние сознания по шкале Доброхотовой—Зайцева: вегетативное состояние, выход (стадия II).

Оценка по шкале коммуникативной активности SCABL n (1) составляет 34 балла.

Программа реабилитации была направлена на решение следующих задач: повышение уровня сознания, уменьшение спастичности, коррекция симптоматики нейрогенной дисфагии. В соответствии с поставленными задачами реабилитационный процесс включал в себя занятия медицинского психолога, логопеда, педагога-дефектолога, специалистов ЛФК, физиотерапевта, массажиста.

Медикаментозная поддержка восстановления после тяжелой ЧМТ назначалась с учетом патогенетических процессов поражения головного мозга и точки приложения фармакологического механизма действия того или иного лекарственного препарата в соответствующих возрасту дозах.

Ввиду этого фармакотерапия была направлена на достижение следующих целей.

1) Коррекция нейромедиторного обмена:

— дофамина — комбинированным препаратом леводопа + карбидопа (наком);

— ГАМКа — производным бензодиазепином (клоназепам), который также корректирует и мышечный тонус.

2) Достижение церебропротективного, ноотропного эффекта с помощью полипептидов (кортексин), гопантеновой кислоты (пантогам).

На 17-е сутки после ЧМТ ввиду сохранения псевдобульбарных нарушений (поперхивание, высокий риск аспирации) было решено установить гастростому. Несмотря на мнение врачей, мама самостоятельно («на свой страх и риск») продолжала кормить ребенка через рот. Кормление через рот осуществлялось как до постановки гастростомы, так и после операции.

На 20-е сутки после ЧМТ отмечен выход из вегетативного состояния (первая фиксация взора, начало слежения). Дальнейшая положительная динамика восстановления психического состояния, повышение уровня сознания выявлялись при осмотрах психиатром, медицинским психологом, педагогом-дефектологом.

На 37-е сутки после ЧМТ в поведенческом статусе отмечено беспокойное поведение в кровати. Ребенок мог переворачиваться, осуществлял движения обеими ногами, персевераторные движения в правой руке в ответ на дискомфорт, элементарные целенаправленные движения правой рукой, кратковременно фокусировал взор; понимал ситуацию вокруг, частично понимал речь; выполнял простые двигательные инструкции. Появилась вокализация. Отмечено короткое латентное время между стимулом и реакцией.

Эмоциональный статус. Мимические реакции негативного характера, появление плача в голос. Ребенка можно утешить. Эмоции адекватны ситуации, на сильные субъективно эмоциональные ситуации демонстрирует тонус, пот на лице и гиперемию кожи в верхней части туловища.

Оценка уровня восстановления сознания по шкале Доброхотовой—Зайцева: положительная динамика с переходом из вегетативного состояния на стадию реинтеграции (дезинтеграции) собственной речи с элементами негативизма. Имеет место понимание обращенной речи (стадия ближе к VI).

Оценка по шкале коммуникативной активности SCABL n (2) составляла 74 балла. Дельта +40 баллов.

На 40-е сутки после ЧМТ, учитывая повышение уровня сознания, адаптацию ребенка к кормлению через рот физиологическим объемом пищи, отсутствие нарушений иннервации ротоглотки, ребенку было решено удалить гастростому.

Обсуждение результатов

В приведенных наблюдениях детей после тяжелой ЧМТ на раннем этапе реабилитации можно увидеть кардинально противоположную динамику восстановления психической активности, совпадающую по времени со сменой способа их кормления.

Для того, чтобы понять, почему же при изменении способа кормления изменяется уровень психической активности детей, нужно обратиться к классической психологии и рассмотреть сначала само понятие «Потребность».

Результаты восстановления

Параметр	Клинический случай 1	Клинический случай 2
Медикаментозная терапия при смене способов кормления не изменяется		
Изменения в способах питания	Естественный → вынужденный	Вынужденный → естественный
Динамика состояния сознания	—	+
Изменение поведенческого статуса	—	+
Изменение эмоционального статуса	—	+
Шкала коммуникативной активности (SCABL n)	–26 баллов	+ 40 баллов

К. Левин определял потребность как динамическое состояние повышенного напряжения, толкающее человека к определенным действиям [10]. Потребность задает в организме состояние своеобразного напряжения.

А. Маслоу представлял все потребности в некой иерархичной структуре («пирамида потребностей»), где высшие потребности актуализируются только при условии удовлетворения потребностей низших [11]. Низшие в иерархии потребности — биологические, физиологические или витальные — служат для поддержания жизнедеятельности организма (потребность в еде, воде, отдыхе и сне). Эволюционно потребности позволяют не только поддерживать внутренний гомеостаз организма человека, но и помогают ему адаптироваться к внешним условиям окружающей среды.

Исходя из того, что эволюционное развитие человека наделяет его не только самими потребностями как таковыми, но и определяет путь, маршрут удовлетворения последних, изменения в пути удовлетворения потребностей может приводить к изменению самой потребности. На взгляд авторов статьи, утверждение последовательного удовлетворения низших потребностей для возникновения высших также является не однозначным. Так, например, казалось бы, простая потребность в еде является отнюдь не отдельной, так как требует для своего удовлетворения чувства собственной безопасности, принятии и любви, закрепляется необходимостью в уважении, а также имеет не малозначимую эстетическую составляющую. Возьмем обратную ситуацию, когда при глубоких душевных переживаниях (например, при актуализации потребности в любви и принятии со стороны других) люди перестают принимать пищу или, наоборот, начинают есть неумеренно много. Очевидно, что любую потребность (даже элементарную) нельзя рассматривать вне ее связи со всей структурой потребностей.

При рассмотрении потребностной сферы у пациентов, находящихся в сниженном сознании, отмечается полное нивелирование высших потребностей в самоактуализации и самореализации, эстетических потребностей. Тем не менее потребность в общении и любви у таких больных становится ведущей (хоть и по определению А. Маслоу не является базовой или «первичной»), а потребность в принятии пищи может быть деформирована. Такие пациенты могут не демонстрировать собственных желаний поесть или попить. Нередки, к сожалению, случаи максимального истощения больных.

При появлении потребностей в еде потребности могут быть неконтролируемы, неумеренны, т.е. гиперпроявлены. Так, например, пациенты в минимальном сознании начинают демонстрировать общее повышение двигательной активности, широкое открывание глаз, слежение за едой в ближайшем зрительном поле, повторяющееся открывание рта, а также различное звуковое сопровождение. Экспрессия поведенческих и эмоциональных проявлений может несколько уменьшиться при получении еды, однако удовлетворения потребности может не произойти. Важно также отметить, что именно на этой стадии восстановления такие пациенты могут демонстрировать предпочтения в еде только при условии, что кормление происходит естественным путем (через рот).

В приведенных выше клинических наблюдениях происходит изменение способа (пути) удовлетворения витальных потребностей в еде. В первом случае менялся путь доставки пищи с естественного на вынужденный (с полным прекращением кормления через рот) и при сенсорной депривации всех вкусовых ощущений. Отмечалось явное снижение психической активности ребенка, которое проявлялось не только в отрицательных изменениях поведения и эмоциональных реакций, но и в уменьшении возможностей коммуникации ребенка с другими людьми (дельта по SCABL n –26 баллов).

Во втором случае наоборот ребенка начали кормить через рот. Отмечается продолженная положительная динамика в поведенческом и эмоциональном статусах, увеличиваются возможности общения ребенка, и даже имеет место переход на более высокий уровень восстановления сознания — стадия реинтеграции (дезинтеграции) собственной речи по Доброхотовой—Зайцеву).

Выводы

1. Таким образом, если процесс реабилитации у маленьких пациентов является (а не кажется) про-

цессом возвращения целостности их личности, утерянной во время травмы, то важно учитывать все факторы, влияющие на это восстановление. И даже при постановке гастростомы и/или переводе ребенка в сниженном сознании на полное вынужденное кормление, необходимо учитывать, что это может повлечь за собой сначала стагнацию, а затем и регресс восстановления его психической активности.

2. В данной статье не обсуждаются показания/противопоказания установки гастростом и не утверждается однозначный отказ от ее применения при минимизации физиологических возможностей ребенка к приему пищи. Здесь делается акцент именно на том, что для детей в сниженном сознании удовлетворение витальных, базовых потребностей естественным путем (через рот) является стимулом к восстановлению, одним из того немногого, что соединяет их с миром вокруг, не позволяет занять место «сложноустроенного неодушевленного объекта». Для больных с грубым неврологическим дефицитом (даже при нарушении глотания), важно не прекращать прием пищи естественным путем (или имитировать кормление), закрепляя тем самым нужность и необходимость существования пациента как живой, участвующей в жизни активной личности, восстанавливая его естественный путь удовлетворения базовых, витальных потребностей.

3. Для успешной и максимально эффективной реабилитации детей в сниженном сознании после тяжелых церебральных травм важно не только предоставление физиологического и физического коридора восстановления, но и внимательное отношение к психологическому контексту потребностей и условиям их удовлетворения для возвращения адекватной психической активности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зайцев О.С. *Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы*. М.; 2011. [Zaytsev OS. *Psychopathology of a severe craniocereberal injury*. M.: 2011. (In Russ.)].
2. Закрепина А.В. *Педагогические технологии в комплексной реабилитации детей с тяжелой черепно-мозговой травмой*. М.; 2012. [Zakrepina AV. *Pedagogical technologies in complex rehabilitation of children with severe craniocereberal injury*. M.; 2012. (In Russ.)].
3. Мерхольц Я. *Ранняя реабилитация после инсульта*. Под ред. проф. Ивановой Г.Е. М.; 2014. [Merkhol'ts Ya. *Rannyaya reabilitatsiya posle insul'ta* [*Early rehabilitation after a stroke*]; pod red. prof. Ivanovoy GE. M.; 2014. (In Russ.)].
4. Фуфаева Е.В., Быкова В.И., Закрепина А.В. и др. Психолого-педагогическая реабилитация на ранних этапах восстановления детей после тяжелой черепно-мозговой травмы. Организационные аспекты. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2014;(4):65-77. [Fufaeva EV, Bykova VI, Zakrepina AV i dr. Psikhologo-pedagogicheskaya reabilitatsiya na rannikh etapakh vosstanovleniya detey posle tyazheloy cherepno-mozgovoy travmy. Organizatsionnye aspekty [Psychology and pedagogical rehabilitation at early stages of recovery of children after a severe craniocereberal injury. Organizational aspects]. *Vestnik nevrologii, psikhiatrii i neyrokhirurgii*. 2014;(4):65-77. (In Russ.)].
5. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии. *Нервные болезни*. 2014;(1). Доступно по http://atm-press.ru [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Rannyaya reabilitatsiya bol'nykh, perenesshikh insul't. Rol' medikamentoznoy terapii [Early aftertreatment of the patients who had a stroke. Role of medicamental therapy]. *Nervnye bolezni*. 2014;(1). Dostupno po http://atm-press.ru (In Russ.)].
6. Семенова Ж.Б. Этапы оказания помощи детям с черепно-мозговой травмой. Задачи нейрохирурга. *Неврология и нейрохирургия детского возраста*. 2012;(2-3):105-112. [Semenova ZhB. Etapy okazaniya pomoshchi detyam s cherepno-mozgovoy travmoy. Zadachi neyrokhirurga [Stages of assistance to children with a craniocereberal trauma. Neurosurgeon's tasks]. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya detskogo vozrasta*. 2012;(2-3):105-112. (In Russ.)].
7. Быкова В.И., Фуфаева Е.В., Львова Е.А. и др. Особенности ранней психологической реабилитации при нарушении сознания у детей после ТЧМТ. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2013;(5):104-110. [Bykova VI, Fufaeva EV, L'vova EA. i dr. Osobennosti ranney psikhologicheskoy reabilitatsii pri narushenii soznaniya u detey posle TChMT [Features of early psychological rehabilitation at violation of consciousness at children after a severe craniocereberal injury]. *Vestnik nevrologii, psikhiatrii i neyrokhirurgi*. 2013;(5):104-110. (In Russ.)].
8. Методические рекомендации (№48). Системный подход в ранней реабилитации детей с тяжелой черепно-мозговой травмой. Часть 1. Доступно по: http://rehabrus.ru [Metodicheskie rekomendatsii (№48). Sistemnyy podkhod v ranney reabilitatsii detey s tyazheloy cherepno-mozgovoy travmoy. Chast' 1 [Methodical recommendations (No. 48). System approach in early rehabilitation of children with a severe craniocereberal injury. Part 1]. Dostupno po: http://rehabrus.ru (In Russ.)].
9. Bykova VI, Fufaeva EV, Lvova EA. The specific nature of psychological rehabilitation for children after severe traumatic brain injury at the early stages of recovering consciousness. *Acta neuropsychologica*. MedSport Press ISSN: 1730-7503. 2013;11(3):249-257.
10. Левин К. *Динамическая психология. Избранные труды*. М.; 2011. [Levin K. *Dynamic psychology. Chosen works*. M.; 2011. (In Russ.)].
11. Маслоу А. *Мотивация и личность*. СПб.; 1999. [Maslow A. *Motivation and personality*. SPb.; 1999. (In Russ.)].

Поступила 01.06.2017

https://doi.org/10.17116/dokgastro20176217-22

Первый опыт «безгазовой» колоноскопии с использованием раздуваемого баллона

Проф., д.м.н. В.В. ВЕСЕЛОВ[1], проф., д.м.н. А.М. НЕЧИПАЙ[2], к.м.н. А.В. ВЕСЕЛОВ[3], к.м.н. А.В. ВАСИЛЬЧЕНКО[1], Е.С. КОРОЛЕВСКИЙ[1]*

[1]ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; [3]ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, Москва, Россия

Колоноскопия до сих пор остается дискомфортной, а в ряде случаев и непереносимой для пациента процедурой из-за выраженной болезненности. Одна из причин боли при колоноскопии, выполняемой квалифицированным специалистом, — нагнетание в просвет толстой кишки воздуха с целью облегчения введения колоноскопа и улучшения условий визуального осмотра. Для снижения интенсивности болевых ощущений у пациента мы попытались отказаться от инсуффляции в кишку газа при выполнении колоноскопии. Отказ от инсуффляции газа компенсировался использованием специального раздуваемого баллона, размещаемого на торце рабочей части эндоскопа. **Цель.** Проверить гипотезу о возможности успешной и безболезненной интубации колоноскопом слепой кишки без применения инсуффляции газа в ее просвет. Выявить особенности, достоинства и недостатки этого метода. Дизайн. Пилотное простое рандомизированное проспективное исследование. **Результаты.** Испытанная «безгазовая» методика колоноскопии не показала преимуществ в скорости проведения эндоскопа в слепую кишку, в уменьшении интенсивности болевых ощущений пациента в сравнении с классической «газовой» методикой, продемонстрировала 50% вероятность неполного осмотра толстой кишки. **Выводы.** Неудачи «безгазовой» методики обусловлены утратой визуализации устоявшихся анатомических ориентиров в толстой кишке и конструктивными недостатками сопряжения раздуваемого баллона с эндоскопом. В то же время существует потенциал для конструктивной модернизации методики. Определенная полезность «безгазовой» методики усматривается в процессе обучения врачей видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ), в частности умения ориентироваться в просвете кишки в условиях отсутствующей при ВКЭ инсуффляции газа.

Ключевые слова: колоноскоп с баллоном, интубация слепой кишки, методика выполнения колоноскопии.

The first experience in colonoscopy with the use of an inflatable balloon in the absence of air insufflation

V.V. VESELOV[1], A.M. NECHIPAJ[2], A.V. VESELOV[1], A.V. VASIL'CHENKO[3], E.S. KOROLEVSKII[1]

[1]A.N. Ryzhikh State Research Centre of Coloproctology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; [2]Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; [3]The Centre for Expertise and Quality Control of Medical Assistance, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Colonoscopy is still a very uncomfortable operation, and in some cases unbearable for the patient by virtue of severe pain even if the procedure is performed by an experienced specialist. One of the causes of pain is pumping the air into the lumen of the colon to facilitate the introduction of the colonoscope and improve the conditions for the visual examination of the colon. To alleviate the pain, we tried to avoid gas insufflation and substitute this operation by the application of the special inflatable balloon attached at the end of the colonoscope. **Aim.** To verify the possibility of successful and painless total colonoscopy without gas insufflation into the colonic lumen with special reference to the evaluation of the advantages and disadvantages of this method. Design of the study. We performed a simple pilot randomized prospective study. **Results.** The study has demonstrated that the proposed technique did not give advantages in terms of the speed of the colonoscope introduction and the degree of pain reduction in comparison with the conventional technique using air sinufflation. The probability of incomplete examination of the colon amounted to 50%. **Conclusion.** The method employed in the present study failed to show an advantage over the conventional technique due to the loss of visualization of anatomical landmarks and technical difficulties. At the same time, there is a potential for the optimization of the described technique by improving navigation inside the colon without excessive gas insufflation. Moreover, this method may be helpful for training medical professionals in videocapsular endoscopy (VCE).

Keywords: HD balloon colonoscope, deep caecal intubation, colonoscopy performance.

В настоящее время колоноскопия является золотым стандартом в обследовании толстой кишки [1]. Метод показал высокую эффективность в раннем выявлении рака толстой кишки, а также во вторичной профилактике колоректального рака, осуществляемой путем выявления и малоинвазивного лечения предраковых изменений слизистой оболочки [2, 3]. Востребованность метода подтверждают

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: Koroleves@ya.ru

результаты последних исследований: доля лиц в возрасте 50 лет или старше, перенесших колоноскопию в течение последние 10 лет, неуклонно растет и в настоящее время составляет от 6 до 25% в различных европейских странах, а в США достигает 62% [4, 5].

К известным недостаткам метода относится его болезненность. До настоящего времени около 14% пациентов отмечали, что колоноскопия была «крайне болезненна», а 20% — что «болезненна» [6]. В ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России в 2015 г. у 2% пациентов исследование не удалось выполнить полностью из-за выраженной болезненности. Эти факты свидетельствуют, что, несмотря на постоянное совершенствование колоноскопов и методики их проведения по толстой кишке, исследование остается дискомфортным из-за выраженной болезненности, а в ряде случаев — непереносимым для пациента.

Колоноскопию, как правило, выполняют под седацией для обезболивания пациентов в ходе выполнения исследования. Так, в экономически развитых странах доля колоноскопий, выполняемых под обезболиванием, возросла с 11% в 2000 г. до 23,4% в 2006 г., а в дальнейшем — почти до 90% (в 2012 г.) [7]. В Российской Федерации отмечается значительный рост количества выполненных колоноскопий. Так, в 2013 г. выполнено 774 466 колоноскопий, а в 2016 г. — уже 899 468 исследований, при этом 120 239 колоноскопий (или 13,37%) выполнено под седацией [2]. В свою очередь широкое распространение лекарственной седации привело к росту количества осложнений, что стимулировало поиск других способов снижения болезненности при колоноскопии.

Болезненность при проведении аппарата обусловлена преимущественно образованием дополнительной петли сигмовидной кишки, особенно при использовании методики «проталкивания» [8]. Не менее значимой причиной возникновения боли является избыточное нагнетание воздуха при проведении колоноскопа по так называемой трудной кишке. Для преодоления петлеобразования кишки и сопутствующей болезненности существуют такие специальные технологические решения, как использование дистальных колпачков, выполнение колоноскопии одно- или двухбаллонным энтероскопом, использование магнитной навигации, а также замена воздуха при нагнетании на углекислый газ или на заполнение кишки теплой водой («аквaскопия») [9—15]. В Российской Федерации в настоящее время не ведут специальный учет колоноскопических исследований, выполненных с применением различных дополнительных технологий. Однако впервые в 2016 г. проведен учет инсуффляторов CO_2: их общее количество по всем субъектам составило 1058, при этом со сроком эксплуатации от 4 до 6 лет — 452, 7 лет и выше — 412 единиц. Многие аппараты физически и морально устарели, требуют ремонта или замены. Поэтому для обеспечения безболезненной колоноскопии, помимо совершенствования методик, необходимо уделить особое внимание на переоснащение структурных подразделений эндоскопической службы.

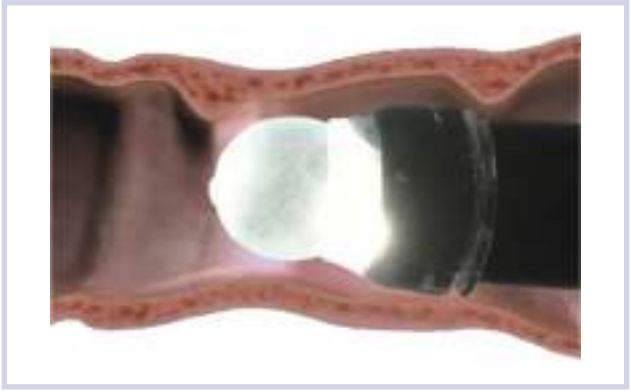

Рис. 1. **Принцип выполнения «безгазовой» колоноскопии.**

Применение дополнительных технических устройств (колпачки, баллоны) способствует снижению интенсивности боли, создавая дополнительные точки фиксации кишки при выполнении колоноскопии и предупреждая тем самым формирование длинных кишечных петель либо снижает потребность в инсуффляции газа в просвет толстой кишки. Мы (как и наши американские коллеги) попробовали развить второе направление и снизить болезненность исследования, полностью отказавшись от инсуффляции газа в просвет кишки в ходе выполнения колоноскопии [15].

Суть «безгазового» метода проведения колоноскопа по толстой кишке заключается в одновременном использовании устанавливаемого на дистальном конце аппарата специального прозрачного колпачка и сопрягаемого с ним силиконового баллона **(рис. 1)**. Данный метод, который одним из первых предложил S. Kantsevoy, стал предтечей серийного производства изделия Vizballon, предназначенного для сопряжения с колоноскопом при выполнении «безгазовой» колоноскопии [16]. Vizballon продают в США по очень высокой цене ($105). Изделие предназначено для одноразового использования, но нам так и не удалось получить его образцы для испытаний, так как в России Vizballon не сертифицирован. По указанной причине вместо Vizballon мы использовали собственный аналог, адаптировав с этой целью (сделав прозрачным) баллон для тромбэктомии КПЭТ №8F/3,5.

Рис. 2. **Колоноскоп с дистальным баллоном.**

Рис. 3. **Дистальный баллон в рабочем положении.**

Цель исследования — проверить гипотезу о возможности успешной и безболезненной интубации колоноскопом слепой кишки без применения инсуффляции газа в ее просвет; выявить достоинства и недостатки этого метода, разработать методологию выполнения исследования.

Материал и методы

В отделении эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с ноября 2015 г. по март 2016 г. было проведено простое рандомизированное исследование, направленное на оценку эффективности «безгазовой» методики колоноскопии. Все пациенты перед колоноскопией подписывали информированное согласие, а само исследование было одобрено этическим комитетом научного центра.

В пилотное исследование были включены 34 пациента. Критерии включения:

1) пациенты, направленные исключительно для выполнения диагностического исследования;

2) согласие пациентов на выполнение колоноскопии без обезболивания;

3) отсутствие в анамнезе пациентов резекционных вмешательств на толстой кишке;

4) отсутствие любых противопоказаний для выполнения колоноскопии (нестабильная гемодинамика и т.п.).

Критерии исключения:

1) неадекватная подготовка толстой кишки к колоноскопии;

2) отсутствие необходимости интубации слепой кишки (осмотр в пределах нужного объема);

3) непроходимый для колоноскопа стеноз толстой кишки.

Простой рандомизацией были сформированы основная и контрольная группы (по 17 участников). Пациентам контрольной группы была выполнена тотальная колоноскопия, без использования дистального баллона. Все исследования аппаратами Pentax EC38-I10L и EC-3490TLi выполнял один и тот же опытный исследователь. Все пациенты соблюдали стандартную 2- или 3-дневную белковую диету, а затем в одноэтапном режиме готовились к колоноскопии препаратами для очистки кишечника на основе макрогола 4000 («Фортанс» или «Лавакол»). Качество подготовки оценивали по Бостонской шкале. Оценка 0—1 балл в любом сегменте толстой кишки являлась критерием исключения. В таких ситуациях рекомендовалась переподготовка кишечника к исследованию.

Методике «безгазовой» интубации толстой кишки засчитывали неудачу, если:

1) пациент отмечал выраженную боль или дискомфорт, а исследование становилось для него мучительным;

2) время достижения колоноскопом слепой кишки превышало 20 мин;

3) если по любой причине баллон сдувался, из-за чего требовалась инсуффляция газа в просвет кишки.

Во всех случаях отказа от «безгазовой» методики дальнейшее исследование выполнялось по традиционной методике с подачей газа в просвет кишки, осуществлялся тотальный осмотр толстой кишки.

Степень болезненности оценивалась пациентом во время и после исследования по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где значение 0 соответствовало полному отсутствию боли, а значение 10 — непереносимой боли.

Для сопряжения с эндоскопом мы использовали специальный баллон, который представляет собой длинный гибкий катетер, заканчивающийся на одном конце портом для введения воды, а на другом — собственно баллоном **(рис. 2)**. Перед исследованием на дистальный конец аппарата надевали дистальный колпачок D-201-12704 таким образом, чтобы он выступал за пределы торца рабочей части эндоскопа не более чем на 2—3 мм, что исключает боковые смещения баллона **(рис. 3)**. После введения ко-

Рис. 4. **Извлечение дистального баллона.**

лоноскопа в супраанальную часть прямой кишки, сдутый баллон, благодаря его малому диаметру, беспрепятственно проводился через инструментальный канал колоноскопа **(рис. 4)**, противоположный конец катетера с портом для подачи воды контролировался врачом-эндоскопистом или ассистентом врача у навершия эндоскопа. Далее через упомянутый выше порт баллон по катетеру заполнялся водой в объеме 3—4 мл, из него удалялись пузырьки воздуха, после чего баллон подтягивали к дистальному торцу колоноскопа и при помощи специального натяжного фиксатора удерживали на торце аппарата. Затем эндоскоп без инсуффляции воздуха проводили в купол слепой кишки, где баллон опорожняли, извлекали из инструментального канала эндоскопа и, применяя контролируемую подачу газа, проводили методичный осмотр толстой кишки при выведении из нее эндоскопа.

Результаты и обсуждение

Из 17 пациентов, включенных в основную группу, интубация слепой кишки «безгазовым» способом была успешной лишь у 7 (41,2%). Причинами неудач методики стали выраженная болезненность в 3 случаях; слишком длительное (около 20 мин) время проведения колоноскопа по направлению к слепой кишке (из-за невозможности визуализации просвета ободочной кишки и из-за утраты анатомических ориентиров) у 4 пациентов. При неудаче методики эндоскоп удерживали на достигнутом уровне толстой кишки, сопряженный с ним баллон опорожняли, извлекали из инструментального канала, включали подачу газа и исследование продолжали уже по традиционной методике. Переход на традиционный способ проведения аппарата после признания факта неудачи безгазовой методики позволил осуществить тотальный осмотр толстой кишки у 5 пациентов («легкая кишка») менее чем за 5 мин, а у 2 («кишка умеренной трудности») — менее чем за 10 мин.

Дополнительное время подготовки колоноскопа к исследованию составляло в среднем 2—3 мин. Учитывая пилотный характер исследования и небольшую статистическую выборку, мы не стали приводить антропометрические данные пациентов и проводить статистическую обработку результатов. Среднее время интубации слепой кишки (в случаях успеха исследования) составило 8,5 мин в основной группе и 8 мин в контрольной, а степень болезненности (по ВАШ) — 3,68 и 3,41 балла соответственно, что позволяет нам предварительно оценивать результаты обоих технических подходов как сопоставимые. Однако менее половины исследований в основной группе были успешны (у 7 пациентов из 17). В контрольной группе (n=17) тотальный осмотр удалось выполнить у всех обследуемых.

В то же время автор, разработавший методику колоноскопии с использованием Vizballon, в своем устном докладе 18 апреля 2015 г. (на Международном объединенном конгрессе ассоциации колопроктологов России и Первом ESCP/ECCO региональном мастер-классе «Новый метод колоноскопии: быстро, легко, безболезненно») указывал на гарантированный 100% тотальный осмотр толстой кишки и существенное снижение (до незначительного уровня) болезненности при проведении колоноскопии. Столь разительные различия в результатах применения «безгазовой» техники выполнения колоноскопии нами и разработчиком этой технологии порождают множество вопросов и как минимум указывают на высокую «операторзависимость» новой методики. Кроме того, очевидны преимущества специально разработанного и промышленным способом изготовленного изделия Vizballon по сравнению с испытуемым нами его кустарным «аналогом».

Заключение

Методика «безгазовой» интубации толстой кишки является, безусловно, операторозависимой. Фактически, даже опытному врачу-эндоскописту приходится переучиваться для такого выполнения колоноскопии, ломая устоявшиеся профессиональные стереотипы. Это связано в основном с потерей ориентиров, необходимых для постоянной оценки локализации дистального конца эндоскопа в толстой кишке, для выбора оптимального положения колоноскопа, что необходимо для успешного «присборивания» или «спрямления» кишечной петли в соответствии с классической ротационной техникой проведения колоноскопа по толстой кишке.

Реальные возможности визуализации кишки при традиционном («газовом») выполнении исследования позволяют оценить:

1) степень крутизны поворота кишки;

2) геометрию складок слизистой оболочки;

3) отлогие места (по наличию в них остаточной жидкости);

4) деформацию просвета кишки при пальпации передней брюшной стенки, способствующую уточнению расположения дистального конца колоноскопа.

При «безгазовой» методике с использованием сопряженного с эндоскопом баллона исследователь лишается этих возможностей, кишка представляется врачу как однообразная на всем протяжении «труба».

Неожиданным следствием этих обстоятельств явилось то, что в половине успешных случаев «безгазовой» колоноскопии значительное время было затрачено на завершающем этапе исследования для обнаружения и идентификации илеоцекального клапана и слепой кишки. В то же время в четверти успешных случаев удавалось практически мгновенно интубировать подвздошную кишку, не визуализируя илеоцекальный клапан. Кроме того, мы выявили конструктивные недостатки нашего прототипа. Дистальный баллон, сопрягаемый с эндоскопом, обладает сферической формой, а торец эндоскопа, как известно, плоский. Все это вместе с эксцентрическим расположением биопсийного канала эндоскопа приводит к неплотному прилеганию сопрягаемого баллона к видеокамере, к образованию кармана, куда затекает и где накапливается непрозрачное остаточное кишечное содержимое. В итоге снижается качество визуализации, вплоть до необходимости периодического извлечения эндоскопа и очистки его оптических линз. Следовательно, резко повышается чувствительность метода к качеству подготовки кишечника пациента к исследованию: даже незначительное количество остаточного кишечного содержимого приводит к полной потере визуализации в ходе колоноскопии.

Дистальный колпачок, остающийся на эндоскопе после извлечения баллона, умеренно суживает поле зрения, что способствует повышению вероятности пропуска и увеличению количества пропущенных полипов, не позволяет осматривать заскладочные пространства на внутреннем рельефе кишечной стенки.

Несмотря на неутешительные результаты пилотного исследования, продолжение изучения возможностей «безгазовой» методики колоноскопии мы считаем потенциально перспективным при соблюдении ряда условий.

1) Модернизировать конструкцию сопрягаемого с эндоскопом баллона путем изменения его формы и «посадочной» площадки.

2) Применять цанговый сопрягающий зажим.

3) Дополнить конструкцию дистального колпачка специальными лепестками, улучшающими антеградное продвижение эндоскопа, расправляющими складки стенки при извлечении эндоскопа, улучшая выявление полипов и других мелких очаговых новообразований.

И, наконец, обсуждаемая методика может оказаться полезной на этапе обретения начинающими эндоскопистами навыков выполнения колоноскопии, формируя у них стереотип ограниченного применения инсуффляции воздуха в ходе исследования и умение ориентироваться в отделах толстой кишки в условиях отсутствия характерных анатомических ориентиров. Использование же сопрягаемого с эндоскопом баллона при выполнении «безгазовой» колоноскопии может быть полезным при освоении в последующем методики видеокапсульной эндоскопии (благодаря схожести получаемых в ходе того и другого исследования эндоскопических изображений).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сотников В.Н., Разживина А.А., Дубинской Т.К., Перевозниковым А.И., Сотниковым А.В., Веселов В.В., Кузьмин А.И., Магомедовой С.Ш. *Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки*. М.: Экстрапринт; 2006. [Sotnikov VN, Razzhivina AA, Dubinskoj TK, Perevoznikovym AI, Sotnikovym AV, Veselov VV, Kuz'min AI, Magomedovoj SSh. *Colonoscopy in the diagnosis of colonic disease*. M.: Ekstraprint; 2006. (In Russ.)].
2. Веселов А.В., Веселов В.В., Запольский А.Г. Принципы оценки эффективности использования эндоскопического оборудования при диагностике колопроктологических заболеваний. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015;19(1):38-42. [Veselov AV, Veselov VV, Zapol'skiy AG. The principles of assessing the effectiveness of using endoscopic equipment in the diagnosis of coloproctological diseases. *Medical technology. Evaluation and selection*. 2015;19(1):38-42. (In Russ.)].
3. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzziello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2013;45:142-150. https://doi.org/10.1055/s-0032-1326186
4. Stock C, Brenner H. Utilization of lower gastrointestinal endoscopy and fecal occult blood test in 11 European countries: evidence from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe (SHARE). *Endoscopy*. 2010;42:546-556. https://doi.org/10.1055/s-0029-1244127

5. Prevention. C.F.D.C.A. Vital signs: Colorectal Cancer Screening, Incidence, and Mortality — United States, 2002—2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:884-890.
6. Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Dumonceau J-M, Omar M, Ponchon T. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*. 2012;44:957-968. https://doi.org/10.1055/s-0032-1325686
7. Nusrat Iqbal, Sean Ramcharan, Samer Doughan, Irshad Shaikh. Colonoscopy without sedation: Patient factors alone are less likely to influence its uptake. *Endosc Int Open*. PMC4874795. 2016. https://doi.org/10.1055/s-0042-102877
8. Hui Jia, Limei Wang, Hui Luo, Shaowei Yao, Xiangping Wang, Linhui Zhang, Rui Huang, Zhiguo Liu, Xiaoyu Kang,Yanglin Pan, and Xuegang Guo. Difficult colonoscopy score identifies the difficult patients undergoing unsedated colonoscopy. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:46. https://doi.org/10.1186/s12876-015-0273-7
9. Lee YT, Hui AJ, Wong VW, Hung LC, Sung JJ. Improved colonoscopy success rate with a distally attached mucosectomy cap. *Endoscopy*. 2006;38:739-742. https://doi.org/doi.org/10.1055/s-2006-925238
10. R K. Single-balloon colonoscopy versus repeat standard colonoscopy for previous incomplete colonoscopy: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:507-512. https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.09.047
11. May A, Nachbar L, Ell C. Push-and-pull enteroscopy using a single-balloon technique for difficult colonoscopy. *Endoscopy*. 2006;38:395-398. https://doi.org/10.1055/s-2006-925063
12. Pasha SF, Harrison ME, Das A, Corrado CM, Arnell KN, Leighton JA. Utility of double-balloon colonoscopy for completion of colon examination after incomplete colonoscopy with conventional colonoscope. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:848-853. https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.08.046
13. Hotta K, Katsuki S, Ohata K, Abe T, Endo M, Shimatani M. A multicenter, prospective trial of total colonoscopy using a short double-balloon endoscope in patients with previous incomplete colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:813-818. https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.11.020
14. Christopher W Teshima, Sergio Zepeda-Gómez, Suliman H AlShankiti, Gurpal S Sandha. Magnetic imaging-assisted colonoscopy vs conventional colonoscopy: A randomized controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13178-13184. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.13178
15. Lynch I, Hayes A, Buffum MD, Conners EE. Insufflation using carbon dioxide versus room air during colonoscopy: comparison of patient comfort, recovery time, and nursing resources. *Gastroenterol Nurs*. 2015;38(3):211-217. https://doi.org/10.1097/sga.0000000000000109
16. Kantsevoy SV, Bitner M, Hockett D, Pennington D, Chapman K, Vilches A, O'Neil B.. Colonoscopy Without Insufflation: A Prospective Randomized Controlled Study. *American journal of gastroenterology*. 2014;109:207-208.

Поступила 31.05.2017

https://doi.org/10.17116/dokgastro20176223-28

Алгоритм первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки

К.м.н. Д.В. ЗАВЬЯЛОВ[1]*, к.м.н. С.В. КАШИН[1], к.м.н. Т.В. КРЮКОВА[2], к.м.н. Е.В. МЕЛЬНИКОВА[2], Ю.В. РЕУТОВА[2]

[1]ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; [2]ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль, Россия

Цель — сформировать диагностический алгоритм по выявлению эпителиальных опухолей прямой и ободочной кишки. Дизайн исследования: проспективное двуцентровое открытое клиническое. **Материал и методы.** Обследованы 2390 пациентов на базах ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» и ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики» (Ярославль) в период 2004—2017 гг. Возраст пациентов составил от 43 лет до 81 года, (средний 57 лет). Мужчин было 1099 (46%), женщин — 1291 (54%). **Результаты.** Для диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки использовали комплексный подход, который включал ряд последовательных этапов: I — скрининговый; II — подготовка к колоноскопии; III — первичная эндоскопическая диагностика. Скрининговый этап включал отбор пациентов для проведения дальнейшего обследования с целью выявления опухолевых поражений толстой кишки. В исследование включены результаты обследования 505 пациентов, полученные при помощи тест-системы определения скрытой крови в кале. Тест оказался положительным у 142 (29,6%) человек. Следующий этап включал комплекс мероприятий по подготовке кишечника к конвенциональной колоноскопии. Следующий этап — первичная эндоскопическая диагностика — включал выполнение конвенциональной колоноскопии. Выходным элементом этапа было выявление или отрицание у пациента эпителиальной опухоли толстой кишки. Пациентам, у которых в результате выполненной колоноскопии не были выявлены эпителиальные опухоли или обнаружен дивертикулез толстой кишки, проводили контрастирование слизистой оболочки толстой кишки по одной из методик: хромоколоноскопии или тотальной узкоспектральной колоноскопии (ТУСК). Результатом исследования стало повышение диагностической ценности колоноскопии при использовании каждой из двух методик контрастирования слизистой оболочки. Колоректальные полипы выявлены у 47,9% пациентов при применении хромоколоноскопии и у 55,9% при использовании методики ТУСК. **Заключение.** Представленные этапы являются элементами алгоритма первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки. Использование предложенного комплексного подхода к диагностике эпителиальных опухолей толстой кишки позволит, во-первых, провести адекватный отбор пациентов для дальнейшего обследования и лечения предраковой патологии и колоректального рака; во-вторых, избрать рациональную тактику ведения пациента на каждом этапе.

Ключевые слова: алгоритм диагностики, колоноскопия, эпителиальные опухоли, подготовка к колоноскопии, «ColonView».

The algorithm for primary diagnostics of colorectal epithelial tumors

D.V. ZAV'YALOV[1], S.V. KASHIN[1], T.V. KRYUKOVA[2], E.V. MEL'NIKOVA[2], YU.V. REUTOVA[2]

[1]Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russia; [2]Medical Centre for Diagnostics and Prophylaxis, Yaroslavl, Russia

The objective of the present study was to generate a diagnostic algorithm for the detection of epithelial tumors of the rectum and colon. Study Design: This was a prospective two-center open-label clinical study. **Material and methods.** We have the experience with the survey of 2390 patients which was carried out between 2004 and 2017. The average age of the patients was 57 years. The study included 1099 males (46%) and females 1291 (54%). **Results.** To solve the problem of diagnosing patients with colorectal epithelial tumors, we used an integrated approach, which included three successive stages: I. Screening stage. II. Stage of preparation for a colonoscopy. III. Stage of primary endoscopic diagnostics. The screening stage included the selection of patients for further examination. The study involved 505 patients which were examined with the use of the «ColonView» FIT test. The test proved positive in 142 patients (29.6%). The next stage included a set of procedures aimed at preparing the intestine of the patients for conventional colonoscopy. The third stage, that of primary endoscopic diagnostics, included the performance of conventional colonoscopy. The endpoint of this phase was the detection of the presence or absence of a colorectal epithelial tumor. The patients in whom colonoscopy failed to reveal epithelial tumours or demonstrated the presence of diverticulosis of the colon underwent the contrast-enhanced examination of the mucosa according to one of the following methods, either chromocolonoscopy or total narrow band imaging colonoscopy (NBI). The study gave evidence that the application of each of the two methods of contrasting the mucosa increases the diagnostic value of colonoscopy. Colorectal polyps were detected in 47.9% of the patients by means of chromocolonoscopy and in 55.9% ones using the total narrow band colonoscopy. **Conclusion.** The three stages of the proposed diagnostic algorithm for the detection of epithelial tumors of the rectum and colon make up the important elements of detection of epithelial tumours of the colon. The application of the described comprehensive approach to the diagnostics of colonic epithelial tumors will allow: firstly, to make the adequate selection of the patients for the further examination and treatment of precancerous pathology and CRC; secondly, to select the rational strategy for managing the patient at each of the aforementioned stages. An important element in the diagnosis of epithelial tumours of the colon is colonoscopy. The prerequisite for its successful outcome is the adequate colon preparation, as well as the use of additional methods for contrasting the mucosa. In this context, both chromoscopy and more advanced narrow band endoscopy provide the efficacious techniques that increase the diagnostic value of a colonoscopy.

Keywords: diagnostic algorithm, colonoscopy, epithelial tumors, preparation for colonoscopy, the «ColonView» FIT test.

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: zavialoff@mail.ru

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее частых онкологических заболеваний в Российской Федерации (РФ) — уровень заболеваемости составляет 28,9 на 100 тыс. населения для ободочной кишки и 18,7 — для прямой кишки. Вместе с тем отмечается стойкий рост этого показателя. В период с 2002 по 2010 г. прирост заболеваемости КРР составил 24,96%, а среднегодовой темп прироста — 2,3% [1]. В Ярославской области заболеваемость КРР является одной из самых высоких в РФ [2]: по состоянию на 2015 г., заболеваемость раком ободочной кишки составила 39,5 на 100 тыс. населения, а смертность — 20,9, при этом 30,6% больных умирали в течение первого года после постановки диагноза.

Безусловно, столь удручающее положение дел в первую очередь обусловлено запоздалым обращением пациентов за медицинской помощью, когда возможности радикального лечения в значительной мере ограничены или вовсе отсутствуют. Колоноскопию, как объективный диагностический метод, обосновано рассматривают в качестве «золотого стандарта» диагностики КРР. В странах с большим количеством населения, значительную часть которого составляют граждане старших возрастных групп, отсутствует возможность охвата таким исследованием всех лиц, по формальным, субъективным критериям нуждающихся в выполнении скрининговой колоноскопии. Решить эту сложную задачу можно сузив круг кандидатов на выполнение квалифицированной колоноскопии путем «отсечения» из общей массы «формально нуждающихся» в колоноскопии «бессимптомных» лиц с неочевидным или сомнительным риском наличия предраковых изменений слизистой оболочки или рака толстой кишки.

Одним из способов такого «отсечения» является применение известного теста на скрытую кровь в кале. Неожиданно, что активное внедрение тестирования на скрытую кровь в кале влечет за собой увеличение потребности в проведении колоноскопий [3]. При этом необходимо соблюдать качество колоноскопий, выполняемых с целью диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки, и анализировать показатели этих исследований. Несоблюдение качества колоноскопии может стать причиной ошибок в диагностике колоректальных полипов и рака [4].

Высокая заболеваемость КРР требует формирования диагностических алгоритмов по выявлению эпителиальных опухолей прямой и ободочной кишки.

Материал и методы

На базе ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» и ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики» (Ярославль) в период 2004—2017 гг. были обследованы 2390 пациентов в возрасте от 43 до 81 года (средний — 57 лет). Мужчин было 1099 (46%), женщин — 1291 (54%).

Результаты

Для решения задачи по диагностике пациентов с эпителиальными опухолями толстой кишки мы использовали комплексный подход, который включал в себя ряд последовательных этапов: 1-й — скрининговый; 2-й — этап подготовки к колоноскопии; 3-й — этап первичной эндоскопической диагностики.

Скрининговый этап включал в себя отбор пациентов для дальнейшего обследования с целью выявления опухолевых поражений толстой кишки. Юридическим обоснованием правомерности проведения этого этапа является приказ Министерства здравоохранения РФ №36ан от 3 февраля 2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» [5]. В соответствии с приказом мы проводили отбор «позитивных» пациентов путем выполнения анализа на скрытую кровь иммунохимическим методом.

Ни один из известных тестов не является идеальным, однако иммунохимический тест и фекальный гваяковый тест на скрытую кровь для людей в возрасте 50—74 лет являются основой для скрининговых программ в большинстве развитых стран. Иммунохимические тесты улучшили тестовые характеристики по сравнению с обычными тестами на основе гваяковой кислоты, так как и с аналитических, и с клинических позиций они более чувствительны и специфичны в выявлении фекального гемоглобина, а измерение может быть автоматизировано, что даст возможность пользователю с положительным результатом теста определить концентрацию гемоглобина. При этом с учетом локальных требований возможно скорректировать ту концентрацию гемоглобина, при которой тест будет положительным (обозначается как «точка отсечения»), что позволяет снизить долю ложноположительных тестов и, соответственно, уменьшить количество обоснованно необходимых колоноскопий. Все вышеизложенное обосновывает причину предпочтений, отдаваемых иммунохимическим тестам в качестве объективного критерия выбора для программ скрининга КРР.

В исследование включены результаты, полученные при помощи тест-системы определения скрытой крови в кале ColonView («BioHit», Финляндия). Эта тест-система удобна при заборе образца кала пациентом, пригодна к транспортировке, проста на этапе оценки результатов и не требует лабораторных условий. Для количественной оценки результатов

тестов было использовано считывающее устройство Reader 1.

Процедура тестирования кала на скрытую кровь состоит из трех этапов: сбора образцов кала, проведения теста и интерпретации полученных результатов. Интерпретация результатов очень проста. На тестовом планшете представлены две тестовые зоны: левая предназначена для определения свободного гемоглобина (сверху помечена Hb), а правая — гемоглобин-гаптоглобиновых комплексов (сверху помечена Hb/Hp). В обеих зонах есть выделенные буквенными обозначениями уровни появления горизонтальных линий окрашивания: С — контроль, Т — тест. Если на контрольном уровне С линии окрашивания появились в обеих зонах, а на тестовом уровне Т не появились ни в одной из зон, значит тест отрицательный, т.е. в образце кала скрытая кровь не обнаружена. Если на контрольном уровне С линии окрашивания появились в обеих зонах, а на тестовом уровне Т — в одной из зон (любой) или сразу в двух зонах, тест считается положительным, т.е. в образце обнаружена скрытая кровь.

В исследование включены 505 пациентов, при этом вернули собранные анализы 479 (94,9%) человек. Из них тест на скрытую кровь был положительным у 142 (29,6%) человек. Средний возраст составил 51,6±0,6 года. В возрасте 40—49 лет было 53 (37,3%) человека, 50—59 лет — 70 (49,3%), старше 60 лет — 19 (13,4%) участников исследования. Женщины численно преобладали — 77 (54,2%) и 65 (45,8%) соответственно.

Скрининговый этап на основе теста кала на скрытую кровь стал первым элементом алгоритма диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки. Выходным элементом принятия решения на этом этапе был качественный результат теста. Если анализ кала на скрытую кровь был отрицательным, пациенту рекомендовалось повторить тест через 3 года. При положительном результате анализа кала на скрытую кровь тест оценивали количественно при помощи ридера, а пациента направляли на подготовку к колоноскопии (2-й этап диагностического алгоритма).

Этап подготовки включал в себя комплекс мероприятий перед конвенциональной колоноскопией — очищение толстой кишки. У всех пациентов была использована методика кишечного лаважа. Мы применяли полиэтиленгликоль. Основой препарата является макрогол 4000. Приготовленный из сухого порошка изоосмотический раствор макрогола 4000 не метаболизируется и не всасывается в кишечнике. При пероральном приеме этого раствора достигается эффект кишечного лаважа, а другие электролиты, входящие в состав фортранса, предотвращают развитие электролитных нарушений и снижают риск нежелательных явлений. Мы использовали две схемы назначения препарата, указанные в официальной инструкции по применению — одноэтапную и двухэтапную (последняя была усовершенствована нами на основании рекомендаций «Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки» Российского эндоскопического общества [6] и многолетнего опыта подготовки пациентов к колоноскопии с помощью препарата фортранс ГБУЗ ЯО «Областная онкологическая больница») [7, 8].

После завершения подготовки кишечника пациентам выполнялась конвенциональная колоноскопия. При выполнении колоноскопии проводилась оценка качества очищения толстой кишки по Оттавской шкале [9]. В соответствии с ней подготовка оценивалась как «отличная», «хорошая», «удовлетворительная», «плохая».

Важный элемент этапа подготовки к колоноскопии — оценка качества подготовки толстой кишки. Если во время проведения конвенциональной колоноскопии качество подготовки кишечника было оценено как адекватное («отличная» или «хорошая» по Оттавской шкале), мы переходили к этапу первичной эндоскопической диагностики.

Если качество подготовки кишечника было «плохое» или «удовлетворительное» по Оттавской шкале, мы расценивали ее как неадекватную для продолжения дальнейших этапов диагностического алгоритма. В подобных случаях мы дополняли подготовку кишечника внутрипросветным отмыванием загрязненных участков слизистой оболочки кишечника раствором симетикона, вводимого шприцем через инструментальный канал эндоскопа или при помощи эндоскопической ирригационной помпы AFU-100 («Olympus», Япония).

Если и после внутрипросветного отмывания качество подготовки оставалось неадекватным, мы прекращали выполнение колоноскопии, извлекали колоноскоп и применяли дополнительные подготовительные мероприятия: после извлечения колоноскопа и до отхода к ночному сну пациент продолжал прием препарата фортранс в объеме 1—2 л, а повторную колоноскопию мы выполняли на следующий день с 8 до 10 ч утра.

Следующий этап — первичная эндоскопическая диагностика включал выполнение конвенциональной колоноскопии. Выходным элементом этапа было выявление у пациента эпителиальной опухоли толстой кишки или же заключение об отсутствии образования. При выявлении воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у пациента он направлялся для лечения и дальнейшего наблюдения (включая последующий эндоскопический контроль) к врачу-гастроэнтерологу.

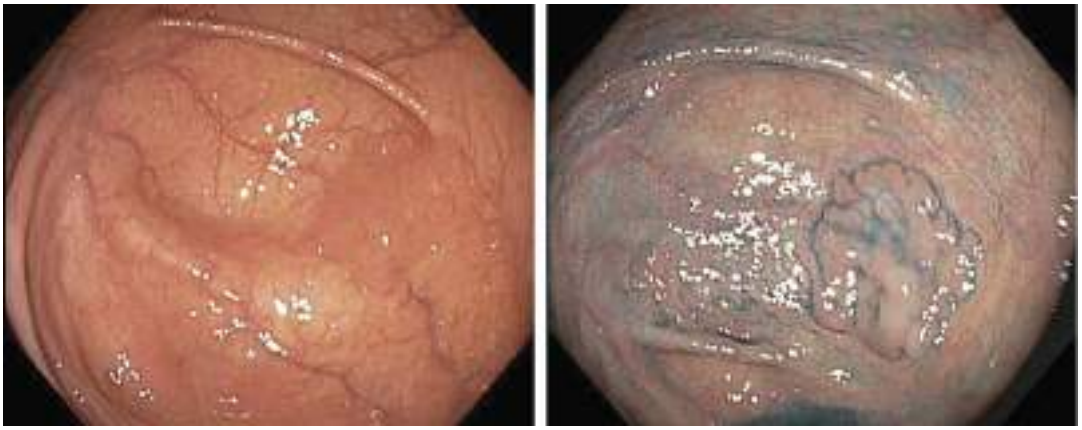

Рис. 1. **Эндоскопическое изображение слепой кишки в режиме белого света без применения методик контрастирования слизистой оболочки и после хромоколоноскопии.**

Пациентам, у которых в результате выполненной колоноскопии не были выявлены эпителиальные опухоли или был обнаружен дивертикулез толстой кишки, проводили контрастирование слизистой оболочки толстой кишки по одной из методик — выполняли хромоколоноскопию или тотальную узкоспектральную колоноскопию (ТУСК). Были обследованы 198 пациентов старше 50 лет без злокачественных новообразований любой локализации в анамнезе, но с клиническими проявлениями желудочно-кишечной диспепсии. Пациенты этой группы подлежали скринингу КРР (86 мужчин и 112 женщин в возрасте от 51 до 81 года, средний возраст 63,6 года). Хромоколоноскопия выполнена 96 пациентам, ТУСК — 102 пациентам. Для сравнения использовали ретроспективный анализ результатов диагностических колоноскопий в режиме белого света без применения методик контрастирования слизистой оболочки толстой кишки. Группу сравнения составили 1687 пациентов без установленного диагноза злокачественного новообразования любой локализации (759 мужчин и 928 женщин в возрасте от 50 до 83 лет, средний возраст 62,8 года). Исследования проводили четыре врача-эндоскописта с опытом (более 3000 исследований) выполнения колоноскопических исследований эндоскопами с функцией узкоспектральной эндоскопии (NBI, «Olympus», Япония). Хромоколоноскопия предполагала проведение эндоскопа до купола слепой кишки и выполнение поэтапной окраски всей слизистой оболочки 0,2% раствором индигокарминового красителя через канал эндоскопа при его постепенном выведении из толстой кишки **(рис. 1)**. Детальный осмотр слизистой оболочки проводили при выведении аппарата из купола слепой кишки по направлению к анальному каналу.

ТУСК предполагала аналогичное введение специализированного колоноскопа, обладающего функцией узкоспектрального освещения, в купол слепой кишки и последующий детальный осмотр слизистой оболочки при выведении эндоскопа в направлении анального канала в условиях узкоспектрального освещения слизистой оболочки. Оценивалось количество диагностированных полипов, а также гистологическая структура обнаруженных полипов. Результаты исследования представлены в **таблице**.

Результатом исследования стало повышение диагностической ценности колоноскопии при использовании каждой из двух методик контрастирования слизистой оболочки. Колоректальные полипы выявлены у 47,9% пациентов при применении хромоколоноскопии и у 55,9% — при использовании методики ТУСК. В группе сравнения (колоно-

Результаты сравнения эффективности диагностики полипов с помощью тотальной хромоколоноскопии, ТУСК и колоноскопия в режиме белого света без применения методик контрастирования

Методика колоноскопии	Число пациентов с полипами прямой и ободочной кишки; в скобках процент	Выявлено полипов; в скобках процент		ADR
		всего	аденоматозных	
Хромоколоноскопия (*n*=96)	46 (47,9)	166 (100)	49 (29,5)	0,51
ТУСК (*n*=102)	57 (55,9)	171 (100)	53 (30,9)	0,52
Без контрастирования (*n*=1687)	570 (33,8)	1387 (100)	471 (27,9)	0,28

Примечание. ADR *(adenoma detection rate)* — показатель выявления аденом (определяется как соотношение количества обнаруженных аденом к числу обследованных пациентов).

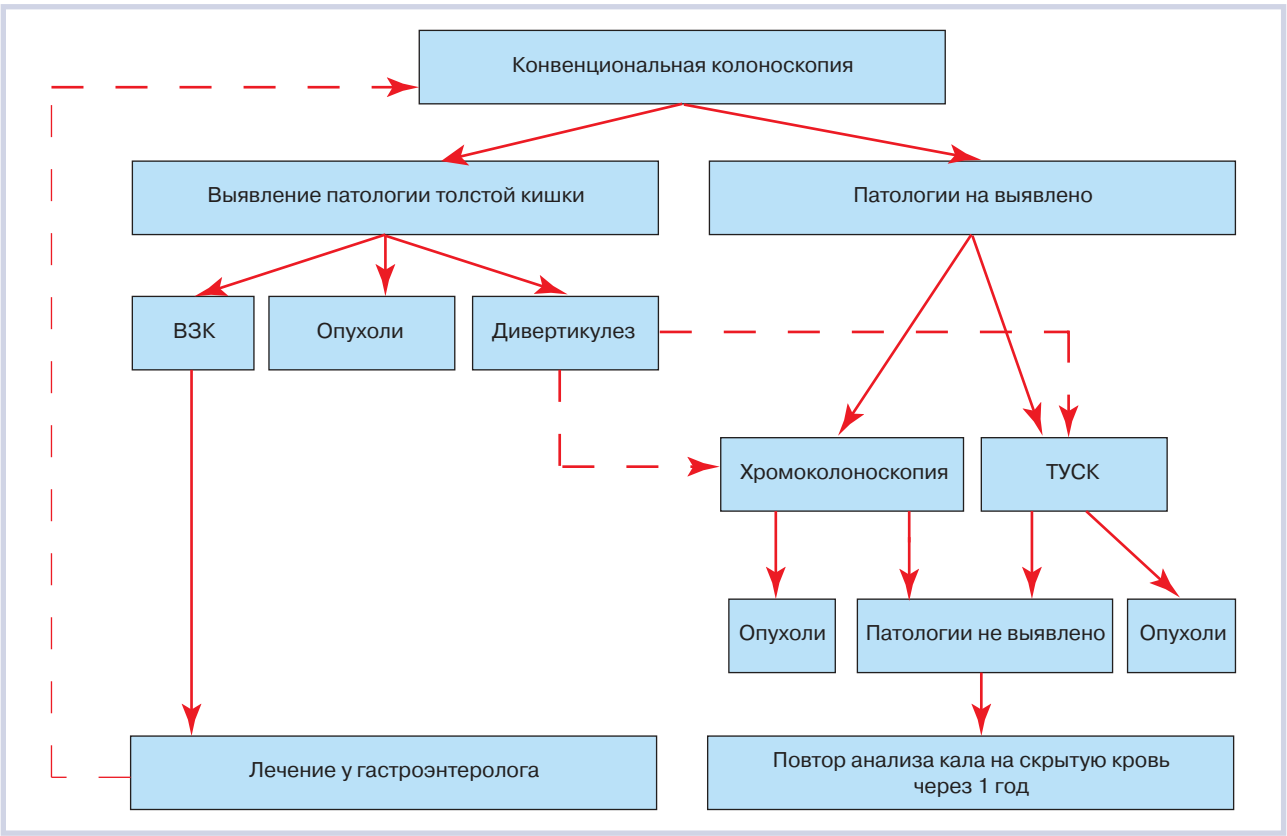

Рис. 2. **Этап первичной эндоскопической диагностики.**

скопия в белом свете без применения окрашивания слизистой и без использования режима узкоспектрального освещения) полипы выявлены у 570 (33,8%) пациентов.

Выходными элементами принятия решения на этом этапе явилось наличие или отсутствие эпителиальной опухоли толстой кишки. Пациентам, у которых не были выявлены эпителиальные опухоли, мы рекомендовали повторить анализ кала на скрытую кровь через один год. По результатам этого скринингового теста будет осуществляться планирование дальнейшей диагностической тактики: при негативном гемотесте пациент будет исключен из скрининга, при позитивном — повторно включен в этапы подготовки к колоноскопии и проведения первичной эндоскопической диагностики.

В случае выявления у пациента эпителиальных опухолей толстой кишки при первичной эндоскопической диагностике, необходимо применение диагностического алгоритма, направленного на дифференциальную диагностику опухоли с применением дополнительных уточняющих эндоскопических методик и морфологической идентификацией. Схема этапа первичной эндоскопической диагностики представлена на **рис. 2**.

Заключение

Представленные этапы являются элементами алгоритма первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки. Использование предложенного нами комплексного подхода к диагностике эпителиальных опухолей толстой кишки позволит, во-первых, произвести адекватный отбор пациентов для дальнейшего обследования и лечения предраковых заболеваний и КРР; во-вторых, избрать рациональную тактику ведения пациента на каждом этапе.

Важным элементом диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки является колоноскопия. Основой для обеспечения ее качественного проведения является адекватная подготовка кишечника, а также дополнительные методики контрастирования слизистой оболочки. При этом и хромоскопия, и более современная узкоспектральная эндоскопия являются эффективными методиками, которые повышают диагностическую ценность колоноскопии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алгоритм выявления онкологических заболевания у населения Российской федерации. Методические рекомендации для организаторов здравоохранения, врачей первичного звена, врачей-специалистов*. М.; 2009. Ссылка активна на 01.06.2017. Доступно на: http://www.oncology.ru/service/organization/algorithms.pdf [*Algoritm vyyavleniya onkologicheskikh zabolevaniya i naseleniya Rossiiskoi federatsii. Metodicheskie rekomendatsii dlya organizatorov zdravookhraneniya, vrachei pervichnogo zvena, vrachei-spetsialistov*. Moskva; 2009. Dostupno na: http://www.oncology.ru/service/organization/algorithms.pdf (In Russ.)].
2. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.; 2017. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Pod red. Kaprina AD, Starinskogo VV, Petrovoi GV. M.; 2017. (In Russ.)].
3. von Karsa L, Patnick J, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. *Executive summary Endoscopy*. 2012;44(S03):SE1-SE8. https://doi.org/10.1055/s-0032-1309822
4. Завьялов Д.В., Кашин С.В. Пропущенные неоплазии толстой кишки. *Колопроктология*. 2015;51(1):32-37. [Zavyalov D, Kashin S. Undetected colorectal lesions. *Koloproktologiya*. 2015;51(1):32-37. (In Russ.)].
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №36ан от 3 февраля 2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Ссылка активна на 01.06.2017. Доступно по: https://www.rosminzdrav.ru/documents/8542 [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii №36an ot 3 fevralya 2015 g. «Ob utverzhdenii poryadka provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya». Dostupno na: https://www.rosminzdrav.ru/documents/8542 (In Russ.)].
6. Веселов В.В., Никифоров П.А., Федоров Е.Д. *Клинические рекомендации по подготовке пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки*. М.; 2011. [Veselov VV, Nikiforov PA, Fedorov ED. *Klinicheskie rekomendacii po podgotovke pacientov k jendoskopicheskomu issledovaniju tolstoj kishki*. M.; 2011. (In Russ.)]
7. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Камкина Г.В., Ахапкин Н.В. Современный алгоритм эндоскопической диагностики полипов и колоректального рака. *Клиническая эндоскопия*. 2012;2:16. [Kashin SV, Zavyalov DV, Kamkina GV, Akhapkin NV. Sovremennyi algoritm endoskopicheskoi diagnostiki polipov i kolorektal'nogo raka. *Klinicheskaya endoskopiya*. 2012;2:16. (In Russ.)].
8. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Нехайкова Н.В., Сорогин С.А., Белова А.Н. Актуальные вопросы повышения качества колоноскопии, выполняемой с целью скрининга полипов и колоректального рака. *Клиническая эндоскопия*. 2016;1:3-18. [Kashin SV, Zavyalov DV, Nekhaikova NV, Sorogin SA, Belova AN. Aktual'nye voprosy povysheniya kachestva kolonoskopii, vypolnyaemoi s tsel'yu skrininga polipov i kolorektal'nogo raka. *Klinicheskaya endoskopiya*. 2016;1:3-18. (In Russ.)]
9. Rostom A, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. *Gastrointest Endosc*. 2013;59:482-486. https://doi.org/10.1038/ctg.2013.16

Поступила 31.05.2017

https://doi.org/10.17116/dokgastro20176229-34

Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений

Проф., д.м.н. О.Ш. ОЙНОТКИНОВА*, проф., д.м.н. Е.Л. НИКОНОВ, к.м.н. И.З. ГИОЕВА

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Несмотря на значительные успехи медицины, связанные с диагностикой и лечением атеросклероза, смертность от ассоциированных с ним заболеваний все еще остается на достаточно высоком уровне. Это стимулирует поиск все новых и новых мишеней для терапевтического воздействия. С внедрением современных высокотехнологичных методов исследования становится ясно, что одним из перспективных направлений в терапии атеросклероза является воздействие на ассоциированные с кишечником этапы метаболизма липидов и собственно на кишечную микробиоту. Нарушение кишечной микрофлоры встречается у 90% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что основой холестеринового гомеостаза является энтерогепатическая циркуляция холестерина. Знание особенностей липидного метаболизма, начиная от всасывания в кишечнике, биосинтеза в печени и до выведения с желчью, позволяют осознать, какая важная роль в развитии дислипидемии отводится органам пищеварения.

Ключевые слова: кишечная микробиота, энтерогепатическая циркуляция, липидный обмен, дислипидемия.

The role of microbiota in pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders

O.SH. OYNOTKINOVA, E.L. NIKONOV, I.Z. GIOEVA

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Despite the considerable advances in medicine related to the diagnostics and management of atherosclerosis, mortality from the associated diseases remains rather high. This stimulates the continual search for new targets for therapeutic intervention. It becomes increasingly clear with the advent of the novel modern high-tech research methods that one of the most promising directions in the therapy of atherosclerosis is the impact on the selected stages of intestinal lipid metabolism and on the intestinal microbiota. The pathological changes in the composition and function of intestinal microflora are known to occur in 90% of the patients suffering from cardiovascular diseases. It is known that a basic process underlying cholesterol homeostasis is enterohepatic cholesterol circulation. The knowledge of the specific features of lipid metabolism beginning from absorption in the intestine and liver biosynthesis up to excretion with bile, makes it possible to better understand the important role played by the digestive system in the development of dyslipidemia.

Keywords: intestinal microbiota, enterohepatic circulation, lipid metabolism, dyslipidemia.

Выделяют три основных аспекта патогенетических взаимодействий атеросклероза и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): 1) печеночный метаболизм холестерина; 2) роль тонкой кишки во всасывании холестерина, жирных кислот, рециркуляции желчных кислот (ЖК); 3) роль тонко- и толстокишечной микрофлоры.

Известно, что в регуляции липидного (холестеринового) обмена существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [1—3]. Холестерин, синтезируемый гепатоцитами, в составе ЖК поступает в кишечник, где вместе с холестерином пищи подвергается обработке ферментами поджелудочной железы. В дистальной части подвздошной кишки холестерин ресинтезируется и всасывается как в свободном виде, так и в составе хиломикронов.

В кровоток поступают также триглицериды, образовавшиеся в результате расщепления пищевых жиров. Холестерин и триглицериды в кровотоке находятся в составе липопротеидов, выполняющих транспортную функцию. Липопротеиды низкой плотности осуществляют транспорт холестерина и триглицеридов в периферическую клетку, липопротеиды высокой плотности переносят холестерин из клетки в печень для катаболизма [4].

Липидный состав крови всегда изменен на фоне глубоких микроэкологических нарушений в кишечнике. Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта вмешиваются в холестериновый метаболизм, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток пациента, синтезирующие эндогенный холестерин. Так, бифидобактерии, ингибируя активность ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшают выход холе-

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: olga-oynotkinova@yandex.ru

стерина из гепатоцитов. Некоторые штаммы кишечных стрептококков усиливают катаболизм холестерина в ЖК. Различные компоненты микробной клетки (эндотоксин, мурамилдипептиды, зимозан), интерферон-α и другие соединения микробного происхождения, синтез которых связан с микроорганизмами, способны индуцировать повышенный синтез холестерина в различных клетках организма человека, особенно у лиц, склонных к гиперхолестеринемии [3—5].

Клетки кишечника не только синтезируют холестерин, но и продуцируют соединения, регулирующие его синтез в печени. Эти соединения (преимущественно белковой природы) могут воздействовать на клеточный синтез холестерина как прямо, так и опосредованно, влияя на образование в печени ЖК. Вследствие этого снижение в просвете кишечника содержания холестерина и ЖК индуцирует образование различных гормонов, которые через энтерогепатическую циркуляцию стимулируют печеночный холестериногенез или превращение холестерина в другие биологически активные стерины, прежде всего в ЖК.

Кишечная микрофлора препятствует абсорбции холестерина из пищеварительного тракта. Изменение липидного состава крови всегда отмечается на фоне глубоких микроэкологических нарушений в кишечнике.

Патогенез гиперхолестеринемии с позиций микробиоты представляется следующим образом. Нагрузка экзогенным холестерином превышает компенсаторные возможности регуляторных механизмов этого стерина в организме. Повышается синтез холестерина клетками органов и тканей хозяина, нарушается транзит экзо- и эндогенного холестерина по пищеварительному тракту и изменяется абсорбция холестерина и его производных из кишечника. Нарушаются трансформации холестерина в ЖК и стероидные гормоны, в неабсорбируемые формы нейтральных стеринов или деструкции стеринов до конечных продуктов. Все это сопровождается усиленным синтезом холестерина микроорганизмами хозяина и нарушением процессов включения холестерина в мембраны клеток организма и микроорганизмов [6, 7].

Снижение в просвете кишечного тракта холестерина и ЖК индуцирует образование особых веществ, которые через портальную циркуляцию стимулируют печеночный холестериногенез или превращение холестерина в другие биологически активные стерины, прежде всего ЖК. Многие кишечные бактерии активно деконъюгируют ЖК. Свободные ЖК уменьшают абсорбцию из кишечника холестерина. Многие аэробы способны разрушать только боковые цепи молекулы холестерина, а другие только деградируют промежуточные продукты метаболизма холестерина. При этом достигается до 93% деградации стероида. В ряде случаев микробы образуют соединения, модифицирующие синтез стероидов, а также служат носителями генов ДНК, кодирующих продукцию холестериноксидазы. На примере исследования около 5000 штаммов кишечных палочек было установлено, что холестеринразрушающей способностью обладают 40% бактерий [4].

Формирование и прогрессирование дислипидемии, независимо от органа-мишени, необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта.

Схематически это можно представить следующим образом: нарушение микроэкологии кишечника — накопление эндотоксинов в кишечнике — поступление эндотоксинов по портальной вене в печень — повреждение клеток ретикулоэндотелиальной системы печени — усиление патологического влияния токсикантов другого (не микробного) происхождения — нарушение функции гепатоцитов — дислипидемия — ассоциированные метаболические нарушения [3—5].

Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза начали активно изучать лишь в последние годы. Появились новые факты, свидетельствующие об однозначной связи кишечного биоценоза с такими заболеваниями, как болезнь Крона и язвенный колит, ожирение, сахарный диабет, злокачественные новообразования, аутизм, мочекаменная болезнь, аллергические и аутоиммунные болезни.

Доказано, что в регуляции липидного обмена существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Выявлено несколько механизмов влияния микробиоты на липидный обмен.

1) *Синтез проатерогенных метаболитов*. Такие продукты, как красное мясо, яичный желток, субпродукты, хорошо известны своим проатерогенным действием, однако этот механизм долгое время объясняли лишь высоким содержанием холестерина. Работы последних лет раскрыли принципиально новый патогенетический механизм, ведущая роль в котором принадлежит кишечной микрофлоре. Оказывается, определенные виды микроорганизмов способны метаболизировать L-карнитин и его структурный аналог холин, который в большом количестве содержится в данных продуктах до триметиламина (ТМА), который в печени преобразуется в триметиламин-N-оксид (ТМАО), обладающий прямым атерогенным действием.

Показана связь ТМАО с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, что позволяет рассматривать ТМАО как

Таблица 1. **ФР избыточного бактериального роста в тонкой кишке [10]**

Вид нарушений	Пример
Структурные нарушения кишки	Дивертикулы, интестинальные стриктуры, тонкотолстокишечные фистулы
Хирургические вмешательства	Слепые петли, резекции тонкой кишки, илеоцекального клапана, кишечные анастомозы
Кишечная дисмоторика	Хроническая интестинальная псевдообструкция, диабетическая нейропатия, гастропарезы, склеродермия
Снижение продукции соляной кислоты	Атрофический гастрит, резекция желудка, супрессия продукции соляной кислоты (прием ИПП)
Другие	Цирроз печени, хронический панкреатит, синдром раздраженной кишки, целиакия, иммунодефициты, пожилой возраст, терапия антибиотиками и др.

независимый фактор риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний наряду с традиционными ФР. Показано, что сниженное потребление L-карнитина и холина с пищей замедляет размножение продуцирующих ТМА-бактерий, вплоть до полного исчезновения, при этом концентрация ТМАО в плазме крови остается на низком уровне даже после включения L-карнитина в пищевой рацион людей, длительное время соблюдавших до того строгую вегетарианскую диету.

2) *Другой механизм влияния кишечной микрофлоры на метаболизм липидов — непосредственное участие в биотрансформации и энтерогепатической циркуляции ЖК и холестерина*.

Известно, что ЖК играют центральную роль в метаболизме липидов, непосредственно участвуя во всасывании пищевых жиров и выведении холестерина. Около 95% ЖК реабсорбируются в кишечнике и через портальную вену попадают обратно в печень (энтерогепатическая циркуляция). Если всасывание липидов происходит в первых 100 см тонкой кишки, то ЖК всасываются преимущественно в подвздошной кишке. Для этого они должны предварительно подвергнуться деконъюгации под действием кишечной микрофлоры. При синдроме избыточного бактериального роста (СИБР), когда увеличивается количество бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки, происходит преждевременная деконъюгация ЖК, что, естественно, снижает их функциональную активность. Также показано взаимодействие ЖК с кишечной микрофлорой посредством сигнальных молекул.

Некоторые бифидо- и лактобактерии уменьшают всасывание холестерина, переводя его в нерастворимый копростанол.

3) *Влияние на различные звенья липидного обмена посредством синтеза сигнальных молекул короткоцепочечных жирных кислот* (КЦЖК). Известно, что моносахариды ферментируются микрофлорой в различные КЦЖК, такие как ацетат, бутират и пропионат. КЦЖК транспортируются через эпителий слизистой оболочки при помощи специальных транспортеров и выступают в роли регуляторных молекул или субстратов, участвуя в регуляции энергетического обмена, иммунитета и артериального давления. Например, активация ацетатом и пропионатом GRP43 на адипоцитах приводит к ингибированию липолиза.

Стратификация факторов риска

В организме здорового человека имеются многофакторные механизмы, предупреждающие избыточный бактериальный рост в кишечнике, основными из которых являются соляная кислота желудка, которая ингибирует или разрушает проглоченные микроорганизмы, и очистительный эффект кишечной моторики. Другие важные защитные факторы включают наличие иммуноглобулинов в кишечном секрете и интактный илеоцекальный клапан [8, 9]. Основные ФР избыточного бактериального роста представлены в **табл. 1**.

Следует отметить, что дисбиоз кишечника, включая избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, не является самостоятельным заболеванием, но сопровождается развитием ряда симптомов и синдромов, которые вносят свою лепту в клиническую картину болезней, на фоне которых он формируется. В то же время в последние годы доказана этиологическая роль кишечного дисбиоза в развитии ряда заболеваний, включая некротизирующий энтероколит, язвенный колит, антибиотикассоциированную диарею, ожирение, атопические заболевания, в частности бронхиальную астму [11].

Клиническая картина

Клинические проявления СИБР включают местные (кишечные) симптомы, а также системные нарушения, обусловленные транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, нарушением процессов всасывания, иммунологическими нарушениями и т.д. Местные симптомы СИБР включают абдоминальную боль, метеоризм, диарею, снижение массы тела, а при микробной контаминации двенадцатиперстной кишки (ДПК) появляется горечь во рту, чувство быстрого насыщения, мучительная тошнота. При пальпации определяется болезненность, урчание и шум плеска по ходу ДПК и петель тонкой кишки. Нередко, преимущественно при транслока-

Таблица 2. **Антибактериальные препараты «первого выбора», используемые в терапии дисбиоза кишечника и показания для назначения [14]**

Препарат и схема дозирования	Показания для назначения		
	СИБР тонкой кишки	дисбиоз толстой кишки	транслокация бактерий
Сульфаниламиды:			
бисептол 480—960 мг 2 раза в день и т.д.	+	–	+–
Нитрофураны:			
фуразолидон 0,1 г 3 раза в день	+	+	+
нифуроксазид 0,2 г 3—4 раза в день	+	+	–
Фторхинолоны:			
ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день	+	+	+
Амоксициллин с клавулановой кислотой 875 мг 3—4 раза в день	+		+
Рифаксимин 200—400 мг 2—4 раза в день	+	+	–
Метронидазол 250 мг 4 раза в день или 500 мг 2 раза в день	+	+	+
Интетрикс 1 капсула 4 раза в день	+	+	–
Препараты висмута:	+	+	
де-нол 120 мг 3—4 раза в день и т.д.			
Налидиксовая кислота 0,5 г 3 раза в день	+	+	–
Доксициклин 0,1 г 1—2 раза в день	+	–	+

ции кишечных бактерий за пределы кишки и при развитии реактивного мезаденита, выявляется выраженная болезненность при пальпации в зоне дуоденоеюнального изгиба (слева выше пупка) и по ходу брыжейки тонкой кишки. Патогенетической основой формирования большинства местных клинических проявлений СИБР является мальабсорбция, обусловленная метаболическими эффектами размножающихся бактерий и повреждением энтероцитов. При морфологическом исследовании слизистой оболочки (СО) тонкой кишки при СИБР выявляется характерная микроскопическая картина в виде уплощения ворсинок, структурных повреждений щеточной каймы энтероцитов, нарушений целостности эпителиоцитов и наличия воспалительного инфильтрата в собственной пластинке.

Диагностика

Для выявления СИБР используют микробиологические методы (посевы полостной и пристеночной микробиоты ДПК и тонкой кишки), водородный дыхательный тест с различными субстратами (глюкоза, лактулоза и т.д.), определение аэробных и анаэробных бактерий и грибов и их метаболитов в различных биологических средах с использованием газовой хроматографии и масс-спектрометрии, полимеразная цепная реакция для выявления в крови бактериальных ДНК и РНК при транслокации кишечных бактерий [12]. Определенная роль в диагностике СИБР отводится положительному терапевтическому эффекту на прием антибиотиков [10].

Лечение

Цель терапии СИБР — купирование клинических проявлений и связанных с ним метаболических расстройств. Лечебные мероприятия при СИБР включают:

1) воздействие на этиологические факторы развития СИБР;

2) проведение курсовой антибактериальной терапии в течение длительного времени (в случае невозможности ликвидировать ФР формирования СИБР);

3) восстановление нормальной моторики тонкой кишки;

4) нутритивная поддержка у пациентов с дефицитом массы тела и гипоповитаминозами [13].

Несмотря на то, что ликвидация ФР СИБР кажется оптимальным направлением в ведении данных пациентов, лишь у незначительной части пациентов это возможно достигнуть. Как правило, указанные выше факторы сохраняются пожизненно, что лежит в основе рецидивирования или персистенции симптомов и метаболических последствий СИБР.

Ведущую роль в терапии СИБР отводят антибиотикам, назначение которых преследует цель не стерилизацию тонкой кишки, а модификацию состава тонкокишечных бактерий — максимальное приближение его к норме. Антибактериальная терапия должна быть направлена на удаление грамнегативных и анаэробных бактерий. Подход к назначению антибактериальных средств в основном эмпирический и в то же время необходимо учитывать, что при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке и при транслокации бактерий за пределы кишечника приоритетными являются всасывающиеся, а при нарушении микрофлоры толстой кишки — невсасывающиеся препараты. С этой целью используют несколько групп препаратов, которые представлены в **табл. 2**.

Продолжительность курса антибактериальной терапии составляет 7—10 дней. Повторные курсы терапии проводят при рецидивировании симптомов СИБР со сменой препаратов в очередном курсе [10].

Что касается пробиотиков и пребиотиков, то назначение их при толстокишечном дисбиозе является, несомненно, обоснованным, но при СИБР — спорным. Вероятнее всего, любое увеличение бактериальной нагрузки в тонкой кишке является нежелательным у пациентов с наличием ФР развития, не говоря о больных с уже имеющимся СИБР. В ходе проведенных исследований эффективности терапии пробиотиками при СИРБ не выявлено положительных как ближайших, так и отдаленных результатов [15]. Одновременно с антибактериальной терапией необходимо парентеральное введение витаминов для коррекции их дефицита и купирование электролитных нарушений.

Прокинетические средства, назначение которых способствует очищению тонкой кишки от избытка бактерий, являются хорошим дополнением к антибиотикотерапии СИРБ. Исследования, проводимые на животных, подтвердили, что прокинетики, в частности цизаприд, снижают избыточный рост бактерий в тонкой кишке [16]. В то же время в настоящее время в арсенале врача практически отсутствуют препараты, оказывающие прокинетический эффект на тонкую кишку. Исключение составляет тримебутин (тримедат), прокинетическое действие которого обусловлено блокадой опиоидных μ-рецепторов и восстановлением функциональной активности клеток Каяла, которые генерируют потенциалы физиологического ритма кишечника [17].

С практических позиций наиболее целесообразной является представленная ниже схема ведения пациентов с СИБР, которая согласуется со стандартами, предложенными рядом других авторов [10, 13, 18—20].

Примерная схема ведения пациентов с СИБР [20].

1. Лечение состояний, являющихся ФР развития СИБР.

2. Антибактериальная терапия препаратами первого выбора: ципрофлоксацин (эффективен преимущественно в отношении аэробов) 500 мг 2 раза в день или ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день + метронидазол (эффективен преимущественно в отношении анаэробов) 500 мг 2 раза в день; или норфлоксацин (эффективен преимущественно в отношении аэробов) 400 мг 2 раза в день; или амоксициллин с клавулановой кислотой (эффективен в отношении аэробов и анаэробов) 850 мг 2 раза в день в течение 7—10 дней; или доксициклин (эффективен преимущественно в отношении аэробов) 100 мг 2 раза в день; или при отсутствии признаков транслокации кишечных бактерий — рифаксимин (эффективен в отношении аэробов и анаэробов) 800 мг/сут в 2—4 приема в течение 6 дней и т.д. В зависимости от тяжести процесса антибиотикотерапия может проводиться ежеквартально и даже ежемесячно, т. е. в индивидуальные сроки, но желательно со сменой препаратов в очередных курсах.

3. Нутритивная поддержка включает использование различных модификаций диет, но главное с исключением лактозосодержащих продуктов, ограничением пищевого жира и заменой его среднецепочечными жирными кислотами. Допускается использование панкреатических ферментов, однако следует учитывать их низкую эффективность при наличии СИБР. Всем пациентам с симптомами СИБР показано внутримышечное введение витамина B_{12} по 1000 мкг ежедневно в течение 5—7 дней, даже без исследования его содержания в крови, в дальнейшем при невозможности ликвидировать этиологический фактор СИБР — 1000 мкг ежемесячно. Коррекция дефицита других витаминов и микроэлементов проводится при наличии клинико-лабораторных признаков их нарушений.

4. Прокинетические средства, в частности тримебутин по 200 мг 3 раза в день за 30 мин до еды, не менее 30 дней при наличии болевого абдоминального синдрома, обусловленного моторными расстройствами кишечника.

Заключение

Таким образом, при ведении пациентов с СИБР следует учитывать, что воздействие на этиологический фактор у большинства пациентов остается невыполнимой задачей. Большинство предрасполагающих состояний являются трудно обратимыми, а чаще совсем необратимыми. Поэтому лечение СИБР (как и других хронических состояний) должно быть многофакторным и, как правило, длительным, сконцентрированным в первую очередь на эрадикации бактерий, нормализации моторики кишечника и коррекции проявлений мальнутриции.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-06-00605.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арутюнов Г.А., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. *Сердечная недостаточность*. 2004. [Arutyunov GA, Kafarskaja LI, Vlasenko VK. Biocenosis of the intestine and cardiovascular continuum]. *Serdechnaja nedostatochnost*. 2004. (In Russ.)].
2. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012;8(2):424-427. [Starodubtseva OS, Begicheva SV. Analysis of the incidence of stroke using information technology. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2012;8(2):424-427. (In Russ.)].
3. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Кальнова С.Б. Синдром избыточного бактериального роста при патологии системы пищеварения (диагностика и лечение). *Российский гастроэнтерологический журнал*. 1999;4:171-176. [Yakovenko EP, Agafonova NA, Kalnova SB. Syndrome of excessive bacterial growth in the pathology of the digestive system (diagnosis and treatment)]. *Rossiyskiy gastroenterologicheskiy zhurnal*. 1999;4:171-176. (In Russ.)].
4. Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Лазебник Л.Б. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;3:88-94. [Samsonov NG, Zvenigorodskaya LA, Cherkashova EA, Lazebnik LB. Bowel dysbiosis and atherogenic lipidemia]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010;3:88-94. (In Russ.)].
5. Ильченко А.А. *Заболевания желчного пузыря и желчных путей*. М.: Анахарсис; 2006. [Ilchenko AA. *Diseases of the gallbladder and biliary tract*. Anaharsis. 2006. (In Russ.)].
6. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:11070-11075.
7. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте. *Русский медицинский журнал*. 2002;10(4):77-89. [Petuhov VA. Hepatic dysfunction and dysbiosis with lipid distress syndrome and their correction by probiotic Hilak Forte]. *Russkij medizinskij jurnal*. 2002;10(4):77-89. (In Russ.)].
8. Lewis SJ: Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:557-561.
9. Toskes PP. Small intestinal bacterial overgrowth, including blind loop syndrome. In: *Infections of the Gastrointestinal Tract*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:291-300.
10. Hauser SC. *Mayo clinic gastroenterology and hepatology board review*. New York: Oxford university press; 2011.
11. Lu CY, Ni YH Gut microbiota and the development of pediatric diseases. *J Gastroenterol*. 2015;50:720-726.
12. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;5:13-50. [Ardatskaja MD, Belmer SV, Dobriza VP. Intestinal dysbiosis: the current state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction]. *Experementalnaja i clinicheskaya gastroenterologija*. 2015;5:13-50. (In Russ.)].
13. Singh VV, Toskes PP. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment Current Treatment Options. *Gastroenterology*. 2004;7:19-28.
14. Яковенко Э.П. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, патофизиология и вопросы терапии. *Лечащий врач*. 2016. [Yakovenko EP. Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine, pathophysiology and therapy. *Lechashchiy vrach*. 2016. (In Russ.)].
15. Rolfe R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*. 2000;130(Suppl.2):396S-402S.
16. Madrid AM. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1251-1255.
17. Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans. *Neuroscience Letters*. 2004;361:192-195.
18. Gregg CR: Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. *Semin Gastrointest Dis*. 2002;13:200-209.
19. Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Elsevie; 2005.
20. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике — клиническое значение и вопросы терапии. *Consilium medicum. Экстравыпуск*. 2006;3-82. [Yakovenko EP, Agafonova NA, Yakovenko AV. Syndrome of excessive bacterial growth in the intestine — clinical significance and questions of therapy. *Consilium medicum, Ekstravypusk*. 2006;3-82. (In Russ.)].

Поступила 03.07.2017

https://doi.org/10.17116/dokgastro20176235-45

Применение пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника, болезнях печени и инфекционных заболеваниях

К.м.н. В.А. АКСЕНОВ[1], д.м.н. Е.Л. НИКОНОВ[2]*

[1]Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины, Оренбург, Москва; [2]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Изменения в составе биоты кишечника и дисбаланс микрофлоры (дисбиоз) может спровоцировать негативные последствия для процесса пищеварения, снижение детоксикационной функции печени и развитие ряда патологических состояний, включая воспалительные заболевания кишечника и болезни печени. В данной статье представлен обзор эффективности пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), болезнях печени и инфекционных заболеваниях.

Ключевые слова: микробиота кишечника, пробиотики, воспалительные заболевания кишечника, болезни печени, инфекционные заболевания.

The application of probiotics for the treatment of inflammatory bowel diseases, hepatopathy, and infectious diseases

V.A. AKSENOV[1], E.L. NIKONOV[2]

[1]Vice-president of the Inter-Regional Association of Evidence-Based Medicine, Orenburg, Russia; [2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Changes in the intestinal microbiota and imbalance of the intestinal microflora (dysbiosis) can be responsible for the negative consequences for the digestive process such as the impairment of the hepatic detoxification function and the development of various disorders including the inflammatory bowel disease and hepatopathies. This review article presents the data concerning the effectiveness of the application of probiotics for the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD), hepatopathy, and various infectious diseases.

Keywords: intestinal microbiota, probiotics, inflammatory bowel diseases, hepatopathy, virulent diseases.

Микробиота кишечника

Термином микробиота кишечника обозначается совокупность различных видов микроорганизмов (бактерий, грибков, вирусов и т.д.), населяющих все отделы кишечника, преимущественно толстой кишки (35—50%). Микробиота кишечника представляет собой сложную и динамичную микробную экосистему, которая, по некоторым оценкам, содержит более 400 различных видов бактерий [1].

Микробиота кишечника участвует в обмене веществ, обеспечивая метаболизм пищевых компонентов и холестерина, участвует в кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот, синтезе витаминов, моторике кишечника, обеспечивает трофику кишечного эпителия и выступает в качестве барьера, защищающего кишечник от колонизации оппортунистическими и патогенными микроорганизмами, а также участвует в формировании адекватного иммунного ответа [2].

Изменения в качественном и/или количественном составе микробиоты кишечника и дисбаланс микрофлоры (дисбиоз) могут приводить к клинически значимым негативным последствиям для процесса пищеварения, снижению детоксикационной функции печени и развитию ряда заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и болезни печени [3—5].

Пробиотики

Согласно определению, предложенному в 2001 г. Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединенных Наций и ВОЗ, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватном количестве оказывают положительное влияние на здоровье хозяина [6]. Пробиотики могут входить в состав различных пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки. В состав пробиотиков входят

© В.А. Аксенов, Е.Л. Никонов, 2017

*e-mail: NikonovEL@mos.ru

многие штаммы нормальной кишечной микрофлоры, из которых наиболее часто используются *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Также в состав пробиотиков могут входить живые культуры *Streptococcus thermophilus, Saccharomyces cerevisiae, Esherichia coli, Enterococcus faecium* и т.д.

Пробиотические штаммы микроорганизмов активируют иммунитет слизистой оболочки кишечника посредством стимулирования синтеза цитокинов, секреции IgA, фагоцитоза и производства веществ, которые ингибируют факторы бактериальной агрессии. Они также конкурируют за питательные вещества с патогенными бактериями и таким образом подавляют жизнедеятельность возбудителей. Пробиотики оказывают трофическое влияние на слизистую кишечника, стимулируя пролиферацию нормального эпителия, который поддерживает слизистый барьер кишечника, модулируют врожденные и адаптивные иммунные механизмы, тем самым предотвращая бактериальную транслокацию [7].

Бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны обладать устойчивостью к низкой pH желудочного сока и желчным кислотам; сохранять жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); обладать адгезивностью к кишечному эпителию; быстро размножаться и колонизировать кишечник; быть способными к оптимальному росту в кишечнике и самоэлиминации; иметь естественное происхождение и быть безопасными при применении; обладать антагонизмом к условно-патогенной и патогенной микрофлоре; оказывать положительное влияние на здоровье человека; оставаться стабильными при хранении [8].

Предполагается, что пробиотики, содержащие жизнеспособные микроорганизмы, могут оказать положительное воздействие на кишечную микробиоту и, посредством этого, на течение ряда заболеваний. В клинической практике пробиотики нашли широкое применение для профилактики и лечения заболеваний ЖКТ, преимущественно ассоциированных с инфекцией, а также патологических процессов, в патогенезе которых важная роль принадлежит расстройствам иммунитета.

В данном обзоре рассматривается применение пробиотиков при ВЗК, болезнях печени и инфекционных заболеваниях.

Применение пробиотиков при ВЗК

К воспалительным заболеваниям кишечника относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — идиопатические рецидивирующие заболевания, при которых наблюдается хроническое иммунное воспаление различных отделов ЖКТ с развитием диареи и боли в животе. ЯК и БК имеют как наслаивающиеся друг на друга, так и самостоятельные клинические и патологические черты.

К факторам риска развития ВЗК относятся семейная предрасположенность к воспалительным заболеваниям кишечника, социальные и географические факторы, стресс, лекарства (нестероидные противовоспалительные препараты), повышенная кишечная проницаемость, применение оральных контрацептивов, ожирение, диета с повышенным содержанием углеводов [9].

Патогенез ВЗК выяснен не полностью, однако генетические факторы и факторы окружающей среды, такие как измененные кишечные бактерии и усиленная кишечная проницаемость играют свою роль в нарушении регуляции кишечного иммунитета, что приводит к воспалительному поражению кишечника. Не удалось обнаружить специфического фактора внешней среды, питания, инфекционного агента, служащего причиной ВЗК. В то же время, научные факты указывают на ключевую роль кишечной микробиоты в возникновении и прогрессировании ВЗК [11, 12].

ЯК и БК имеют много общего в морфологической картине воспаления, механизмах его развития и в клинических проявлениях. В отличие от ЯК, протекающего с изолированным поражением толстой кишки, при БК в патологический процесс могут вовлекаться любые отделы пищеварительного тракта. Клиническая картина БК характеризуется большей мозаичностью, имеются различия по видам осложнений, прогнозу и ответу на терапию.

Для лечения ВЗК используются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), кортикостероиды, азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин, циклоспорин, антитела к фактору некроза опухоли и другая биологическая терапия [13].

Поскольку микрофлора играет определенную роль в патогенезе ВЗК, ряд воздействий может быть направлен на модуляцию микробиоты кишечника. Этот эффект достигают несколькими путями: антибиотикотерапией, назначением про- и пребиотиков, изменением характера диеты и т.д. Полагают, что пробиотики, содержащие жизнеспособные организмы, могут оказать положительное воздействие на кишечную микробиоту и течение заболевания [14, 15].

В последние десятилетия во всем мире опубликованы данные множества рандомизированных клинических испытаний (РКИ) эффективности пробиотиков при ВЗК, однако при рассмотрении всех этих работ по отдельности невозможно составить целостного представления об их роли в лечении этой патологии. Это связано как с противоречивостью результатов этих РКИ, так и со значитель-

ной разнородностью групп сравнения, разными видами и дозировками пробиотиков, различными сроками наблюдения и т.д. Кроме того, во многих РКИ сравниваемые группы были малочисленны, из-за чего при их сравнении было невозможно достичь статистической значимости. В связи с этим появились метаанализы, в которых синтезировались данные нескольких отдельных РКИ.

Всего к 2016 г. были опубликованы результаты 36 метаанализов, в которых синтезировались данные РКИ, изучавших эффективность пробиотиков в отдельных подгруппах пациентов с ВЗК, но ни один из них не объединял всю совокупность РКИ по этой проблеме.

При оценке методологического качества этих метаанализов по рейтинговой системе Канадского агентства по лекарствам и технологиям здравоохранения (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 4, 24 и 8 из них были классифицированы как имеющие высокое, умеренное и низкое качество соответственно, а некоторые из них имели серьезные ограничения [16]. Например, несколько метаанализов объединяли РКИ пробиотиков и синбиотиков, в других одновременно оценивали РКИ, проведенные в детских и взрослых популяциях [17—22].

Наиболее современное, полное и структурированное представление о накопленной к настоящему времени доказательной базе применения пробиотиков при ВЗК у взрослых представлено в систематическом обзоре с метаанализом РКИ, результаты которого опубликованы в 2017 г. [23].

Всего в обзор было включено 22 РКИ, в которых изучалась эффективность пробиотиков в индукции ремиссии при активном ЯК (8 РКИ), противорецидивная эффективность при ЯК (6 РКИ), эффективность в индукции ремиссии при активной БК (2 РКИ), противорецидивная эффективность при БК (2 РКИ) и после резекции кишки при БК (4 РКИ).

Эффективность пробиотиков в индукции ремиссии при активном язвенном колите

Всего в обзор было включено 8 РКИ, в которых изучалась эффективность пробиотиков в индукции ремиссии при активном ЯК. В одном из них пробиотики сравнивались с 5-АСК, а 7 остальных были плацебо-контролируемыми. РКИ, в котором проводилась сравнительная оценка пробиотиков (*Escherichia Coli Nissle 1917)* и 5-АСК (месалазин) для индуцирования ремиссии при активном ЯК, включало 116 пациентов. Лечение в обеих группах проводилось в течение 12 нед; при включении в РКИ пациенты обеих групп в течение 1 нед получали гентамицин [24].

Ремиссии не достигли 18 (31,6%) из 57 пациентов, получавших пробиотики, и 15 (25,4%) из 59 пациентов, получавших 5-АСК (относительный риск — ОР не достичь ремиссии 1,24; 95% ДИ 0,70—2,22). Неблагоприятные побочные эффекты лечения имели место у 9 (15,8%) пациентов в группе пробиотиков и у 7 (11,9%) в группе больных, принимавших 5-АСК (p=0,54).

В 7 плацебо-контролируемых РКИ [25—31] входили в общей сложности 535 пациентов с активным ЯК. В общей сложности 166 (56,3%) из 295 пациентов, получавших пробиотики, не достигли ремиссии по сравнению с 159 (66,3%) из 240 принимавших плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,68—1,08). Данные о неблагоприятных эффектах лечения были предоставлены в 6 РКИ [25—28, 30, 31]. Неблагоприятные явления возникли у 69 (24,6%) из 281 пациентов, получавших пробиотики, и у 28 (12,4%) из 226 рандомизированных в группы плацебо, хотя эта разница не была статистически значимой (ОР 1,21; 95% ДИ 0,64—2,27).

В 3 исследованиях с общим числом пациентов 319 использовали VSL#3 («Ferring Pharmaceuticals Ltd.», Великобритания) — комбинированный пробиотик, состоящий из штаммов *Bifidobacterium breve, B. longum, B. infantis, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus* [26, 29, 30].

В ходе отдельного метаанализа этих 3 РКИ показано, что 91 (56,2%) из 162 пациентов, получавших VSL#3, и 118 (75,2%) из 157 из групп плацебо не смогли достичь ремиссии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,63—0,87). Число больных, которых необходимо лечить VSL#3, чтобы предупредить одно недостижение ремиссии при активном ЯК (NNT), составило 5 (95% ДИ 4—10). В двух РКИ с участием 140 пациентов в группах вмешательства применялся пробиотик *Escherichia Coli Nissle 1917.* Ремиссии не достигли 56 (58,9%) из 95 пациентов, получавших пробиотик по сравнению с 18 (40,0%) из 45 в группах плацебо (ОР неспособности достичь ремиссии 1,56; 95% ДИ 0,44; 5,53).

Противорецидивная эффективность пробиотиков при язвенном колите

В 3 из 6 РКИ, в которых изучалась противорецидивная эффективность пробиотиков у больных с клинической ремиссией ЯК, пробиотики сравнивались с 5-АСК [32—34], а 3 РКИ [35—37] были плацебо-контролируемыми. 3 РКИ, в которых для сравнения применялся 5-АСК, включали в общей сложности 555 пациентов с клинической ремиссией ЯК.

Рецидив произошел у 110 (39,7%) из 277 пациентов, получавших пробиотики, и у 109 (39,2%) из 278, принимавших 5-АСК. ОР рецидива у пациентов с клинической ремиссией ЯК, лечившихся пробиотиками, против принимавших 5-АСК составил

1,02 (95% ДИ 0,85—1,23). Неблагоприятные побочные явления были зарегистрированы у 73 (25,6%) пациентов, принимавших пробиотики, и у 66 (23,2%) пациентов, получавших 5-АСК (ОР 1,09; 95% ДИ 0,71—1,67).

В 3 плацебо-контролируемых РКИ [35—37] участвовали 122 пациента с клинической ремиссией ЯК, из которых рецидив произошел у 32 (49,2%) из 65 пациентов, получавших пробиотики, и у 42 (73,7%) из 57 групп плацебо (ОР 0,62; 95% ДИ 0,33—1,16). Только в одном из этих РКИ сообщалось о неблагоприятных побочных явлениях, причем все они были зафиксированы у принимавших плацебо [37].

Эффективность пробиотиков в индукции ремиссии при активной болезни Крона

Эффективность пробиотиков в индукции ремиссии при активной БК изучалась только в 2 плацебо-контролируемых РКИ, включавших в общей сложности 37 пациентов [38, 39]. Из них 6 (31,6%) из 19 пациентов, получавших пробиотики, не смогли достичь ремиссии по сравнению с 6 (33,3%) из 18 из групп плацебо (ОР 0,99; 95% ДИ 0,57—1,72). Только в одном из этих РКИ сообщалось о неблагоприятных побочных явлениях, которые наблюдались только группе плацебо [38].

Противорецидивная эффективность пробиотиков при болезни Крона

В обзор вошло только 2 РКИ (n=195), в которых сравнивалась противорецидивная эффективность пробиотиков [40, 41]. Обострение случилось у 52 (52%) из 100 пациентов, получавших пробиотики, и у 50 (52,6%) из 95 пациентов групп плацебо (ОР рецидива 1,03; 95% ДИ 0,70—1,51). Только в одном из этих РКИ [40] сообщилось о неблагоприятных побочных явлениях, которые возникли у 49 (58,3%) из 84 пациентов групп пробиотиков и у 45 (55,6%) из 81 принимавших плацебо (p=0,72).

Противорецидивная эффективность пробиотиков после резекции кишки при болезни Крона

Всего в обзор включено 4 плацебо-контролируемых РКИ (n=333), в которых изучалась эффективность пробиотиков с точки зрения предотвращения либо клинического, либо эндоскопического рецидива БК во время ремиссии после резекции кишки [43—46]. В 3 из этих 4 РКИ изучаемым исходом был клинический рецидив, который наблюдался у 28 (26,7%) из 105 пациентов, получавших пробиотики, и у 28 (25,9%) из 108, получавших плацебо (ОР 1,06; 95 % ДИ 0,59; 1,92) [43—45].

Сведения об эндоскопических рецидивах активности болезни представлены во всех 4 РКИ. Для определения эндоскопического рецидива применялась шкала Рутгеертса [42] с оценкой в баллах от 1 до 4.

Результаты этих РКИ показали, что пробиотики не предотвращают эндоскопический рецидив БК. В 3 РКИ сообщалось о неблагоприятных побочных явлениях, которые наблюдались у 39 (30,2%) из 129 пациентов, получавших пробиотики, и у 52 (38,8%) из 134, входивших в группы плацебо (ОР 0,81; 95% ДИ 0,61—1,08) [43, 45, 46].

Таким образом, в целом данный систематический обзор и метаанализ продемонстрировал, что пробиотик VSL#3 способствует индуцированию ремиссии при активном ЯК с NNT=5. Также установлено, что пробиотики могут быть столь же эффективными, как 5-АСК в предотвращении рецидива ЯК, находящегося в стадии ремиссии. Не выявлено преимуществ пробиотиков перед плацебо в индуцировании ремиссии при активной БК, предотвращении рецидива БК в стадии ремиссии или предотвращении клинического или эндоскопического рецидива БК после ее хирургического лечения. Сравнение частот возникновения неблагоприятных побочных явлений при лечении пробиотиками, плацебо и 5-АСК не выявило статистически значимых различий.

Применение пробиотиков при болезнях печени

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия — распространенное осложнение хронических заболеваний печени, представляющее собой дисфункцию головного мозга вследствие печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования и проявляющееся широким спектром неврологических и психических нарушений (от субклинических проявлений до комы). Основными лекарственными средствами для лечения печеночной энцефалопатии являются неабсорбируемые дисахариды (лактулоза), антибиотики (рифаксимин).

Интерес к применению пробиотиков при печеночной энцефалопатии связан с накопленными к настоящему времени научными данными о существенной роли микробиоты кишечника в патогенезе заболеваний печени. Известно, что длительно существующий дисбиоз кишечника, в особенности синдром избыточного бактериального роста, приводит к развитию неалкогольного стеатоза и стеатогепатита, внутрипеченочного интралобулярного холестаза, а также функциональных нарушений внепеченочных желчных путей [47].

Возможности воздействия на кишечную микрофлору сегодня активно изучаются, но пока являют-

ся довольно ограниченными. Большинство исследований посвящено диетической коррекции, воздействию пре- и пробиотиков. Наиболее полно доказательная база относительно применения пробиотиков при печеночной энцефалопатии представлена в недавно опубликованном Кохрейновском обзоре (2017 г.) [48].

Авторы обзора обобщили РКИ, опубликованные до июня 2016 г. включительно, в которых изучались любые пробиотики в любой дозировке в сравнении или с плацебо, или с отсутствием вмешательства, или с любым другим лечением у пациентов с любой степенью острой или хронической печеночной энцефалопатии.

Всего в обзор было включено 21 РКИ (n=1420). Из них в 14 пробиотики сравнивали с плацебо или с отсутствием лечения, а в 7 — с лактулозой. Длительность лечения колебалась от 10 до 180 дней. Наиболее часто используемым пробиотиком был VSL#3.

По сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства пробиотики не оказывали никакого влияния на смертность (7 РКИ; n=404; ОР 0,58; 95% ДИ 0,23—1,44).

Неполное разрешение симптомов печеночной энцефалопатии реже наблюдалось среди пациентов, получавших пробиотики (10 РКИ; n=574; ОР 0,67; 95% ДИ 0,56—0,79). По сравнению с отсутствием лечения, среди пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией, получавших пробиотик, реже развивалась клинически явная энцефалопатия (10 РКИ; n=585; ОР 0,29; 95% ДИ 0,16—0,51), но влияние на частоту госпитализаций и отказ/изменение лечения было неопределенным. По сравнению с отсутствием лечения пробиотики улучшали качество жизни, однако этот вывод базируется на трех испытаниях с низким качеством доказательств.

У пациентов, принимавших пробиотики, уровень аммиака плазмы был ниже, чем при отсутствии лечения (10 РКИ; n=705; средняя разница 8,29 ммоль/л; 95% ДИ 13,17—3,31).

Все РКИ, в которых пробиотики сравнивались с лактулозой, были очень низкого качества, и результаты сравнения по всем изучаемым показателям были статистически незначимыми: смертность от всех причин (2 РКИ; n=200; ОР 5,0; 95% ДИ 0,25—102,00); неполное разрешение симптомов (7 РКИ; n=430; ОР 1,01; 95% ДИ 0,85—1,21); осложнения, связанные с развитием клинически явной печеночной энцефалопатии (6 РКИ; n=420; ОР 1,17; 95% ДИ 0,63—2,77); число госпитализаций (1 РКИ; n=80; ОР 0,33; 95% ДИ 0,04—3,07); непереносимость препаратов, ведущая к прекращению лечения (3 РКИ; n=220; ОР 0,35; 95% ДИ 0,08—1,43); изменение/отказ от лечения (7 РКИ; n=490; ОР 1,27; 95% ДИ 0,88—1,82); качество жизни (1 РКИ; n=69); концентрация аммиака в плазме (6 РКИ; n=325; средняя разница –2,93 ммоль/л; 95% ДИ 9,36—3,50).

На основании результатов обзора его авторы пришли к выводу, что в сравнении с плацебо или отсутствием вмешательства применение пробиотиков у больных с печеночной энцефалопатией улучшает восстановление, предупреждает развитие клинически явной печеночной энцефалопатии, повышает качество жизни и приводит к снижению плазменных концентраций аммиака, но незначительно или вовсе не влияет на смертность. Преимущество пробиотиков перед лактулозой при печеночной энцефалопатии оценить невозможно из-за очень низкого качества имеющихся доказательств. Для выяснения истинной эффективности пробиотиков при печеночной энцефалопатии необходимо проведение высококачественных РКИ, отвечающих стандартам их осуществления и представления результатов.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это заболевание или спектр заболеваний, возникающих в результате избыточного накопления жиров (преимущественно триглицеридов) в печени с развитием стеатоза с поражением более чем 5% гепатоцитов, при отсутствии употребления алкоголя в токсических дозах, использования стеатогенных медикаментов или врожденных нарушений [49]. НАЖБП — мультисистемное заболевание, повышающее риск сахарного диабета 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистой патологии, хронической болезни почек, остеопороза и гипогонадизма [50]. В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости НАЖБП, в результате чего она становится наиболее распространенной формой поражения печени среди населения индустриально развитых стран. НАЖБП может протекать в различных формах от печеночного стеатоза до стеатогепатита и цирроза печени, а также является одной из причин развития гепатоцеллюлярного рака [51].

Как и при печеночной энцефалопатии, интерес к применению пробиотиков при НАЖБП связан с научными данными о существенной роли микробиоты кишечника в патогенезе заболеваний печени. Недавние публикации также указывают на потенциальную роль микрофлоры в развитии НАЖБП. Поскольку печень и кишечник анатомически связаны посредством печеночной портальной системы, кишечная микрофлора и ее метаболические побочные продукты могут влиять на печеночную патологию [52]. В связи с этим пробиотики были предложены в качестве варианта лечения НАЖБП из-за их модулирующего влияния на микробиоту. Микробиота кишечника реализует свое действие через формирование инсулинорезистентности, влияние

на метаболизм липидов, белков и углеводов и индукцию ожирения, а также гепатотоксичных бактериальных продуктов, таких как этанол [53].

В 2007 г. были опубликованы результаты Кохрейновского систематического обзора о влиянии пробиотиков и синбиотиков на ожирение, инсулинорезистентность, СД2 и НАЖБП [54]. Авторы провели систематический поиск РКИ, изучивших применение пробиотиков при НАЖБП, среди публикаций, имевшихся в пяти базах данных к маю 2006 г. без ограничения давности и языка. Критериями отбора были РКИ, оценивающие лечение НАЖБП пробиотиками в любой дозе, продолжительности, независимо от пути введения по сравнению с отсутствием вмешательства, плацебо или других методов.

В результате не было найдено ни одного РКИ, соответствующего критериям включения. Из предварительных данных двух пилотных нерандомизированных исследований следовало, что пробиотики могут хорошо переноситься, улучшать показатели функции печени и уменьшать уровни маркеров перекисного окисления липидов. Авторы пришли к выводу, что из-за отсутствия РКИ невозможно ни поддержать, ни опровергнуть наличие пользы от применения пробиотиков у пациентов с НАЖБП.

После публикации этого систематического обзора и по настоящее время было проведено по крайней мере 5 РКИ. В плацебо-контролируемом РКИ R. Aller и соавт. [55] изучалось влияние пробиотиков *L. bulgaris* и *S. thermophilus* на различные параметры функции печени и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты РКИ показали, что прием изучаемых пробиотиков в сравнении с плацебо привел к снижению уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (γ-ГТП), в связи с чем авторы сделали вывод о положительном влиянии пробиотиков на функцию печени.

В другом двойном слепом РКИ в течение 8 нед сравнивалось применение пробиотического йогурта, содержащего *L. acidophilus* La5 и *B. lactis* Bb12 (n=36), с приемом обычного йогурта (n=36) у пациентов с НАЖБП. Потребление Bb12 приводило к снижению уровней сывороточного содержания АЛТ, АСТ, триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности [56].

Позднее A. Alisi и соавт. [57] опубликовали результаты РКИ, в котором сравнивалось влияние VSL#3 (n=22) и плацебо (n=22) на тяжесть жирового гепатоза (по УЗИ) у детей с НАЖБП. Лечение проводилось в течение 4 мес. У детей, принимавших VSL#3, выявлено значительное снижение тяжести жирового гепатоза и индекса массы тела. Эти данные, по мнению авторов РКИ, свидетельствуют о том, что применение VSL#3 может облегчить тяжесть жирового гепатоза и, следовательно, предотвратить прогрессирование НАЖБП.

В РКИ P. Vajro и соавт. [58] было показано, что у детей с ожирением и НАЖБП прием пробиотика *L. rhctmnosus* GG ассоциирован со значительным снижением титра сывороточных антител к пептидогликан-полисахариду, которые являются косвенными показателем тяжести синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. Кроме того, в группе, получавшей пробиотик, отмечено улучшение функции печени в виде снижения АЛТ.

Также в плацебо-контролируемом РКИ A. Sepideh [59] было показано положительное влияние пробиотиков на гликемические (глюкоза, инсулин, резистентность к инсулину) и воспалительные (TNF-α и IL-6) показатели у больных НАЖБП.

Результаты этих 5 РКИ мало что добавляют к выводам авторов Кохрейновского обзора 2007 г., так как во всех этих работах изучались косвенные (суррогатные) критерии оценки (показатели функции печени и т.п.), а не клинически значимые исходы, такие как смертность, развитие ишемической болезни сердца, СД2, хронической почечной недостаточности и т.д.

Таким образом, при существующей в настоящее время доказательной базе невозможно сделать вывод ни за, ни против применения пробиотиков при НАЖБП.

Применение пробиотиков при инфекционных заболеваниях

Острая инфекционная диарея

ВОЗ определяет диарею как жидкий или водянистый стул 3 раза в сутки и более или чаще обычного для конкретного человека. Диарея считается острой, если ее продолжительность составляет менее 14 дней. Тяжелая диарея приводит к обезвоживанию организма и может представлять угрозу для жизни, особенно у детей раннего возраста и людей, страдающих от недостаточности питания или имеющих ослабленный иммунитет. Тем не менее пероральная регидратация не уменьшает частоту дефекаций и не сокращает продолжительность диареи [60]. Поэтому, помимо оральной или внутривенной регидратации, применяются различные методы лечения, в т.ч. пробиотики [61, 62].

В Кохрейновском систематическом обзоре (2010 г.), включившем 63 РКИ (7 у взрослых и 56 у детей) с общим числом участников 8014 (1525 взрослых и 6489 детей), изучалось влияние различных пробиотических препаратов на клинические исходы инфекционной диареи [63]. Авторы не смогли оценить

эффективность пробиотиков у взрослых с инфекционной диареей из-за гетерогенности в определении исходов и продолжительности диареи.

Среди детей пробиотики уменьшали среднюю продолжительность диареи в среднем на 24,8 ч (95% ДИ 33,6 — –15,9), а также частоту дефекаций на 2-й день после начала лечения (стандартизированная средняя разница –0,80; 95% ДИ –1,14 — –0,45). Пробиотиками, которые значительно уменьшали длительность диареи, были *L. casei GG* и *S. boulardii*, а также комбинация *L. delbrueckii, L. acidophilus, S. thermophilus, Bacillus bifidum* и *S. boulardii*, или комбинация *L. acidophilus, L. rhamnosus, B. longum* и *S. Boulardii*.

В метаанализе 9 плацебо-контролируемых РКИ, включавших 765 детей, C. Van Niel и соавт. [64] оценивали влияние штаммов *Lactobacillus* на длительность симптомов острой инфекционной диареи. Было установлено, что пробиотики уменьшают продолжительность диареи на 0,7 дня и ее частоту на 2-е сутки до 1,6 раза в день. По результатам метаанализа, пациенту необходимо получать минимум 10 млн КОЕ в течение первых 48 ч для снижения длительности диареи более чем на половину дня.

8 РКИ, изучавших эффективность пробиотиков в лечении острой инфекционной диареи у детей, были включены в систематический обзор J. Applegate и соавт. [65]. В исследованиях использовались как различные комбинации пробиотиков, так и моноштаммы. Результаты показали снижение продолжительности диареи на 14% (95% ДИ 24,2—3,8), а частоты дефекаций на 2-й день лечения — на 13,1% (95% ДИ –25,3 — –0,8%).

В 2014 г. был опубликован обзор Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) о применении пробиотиков при остром гастроэнтерите [66]. Из обзора следует, что их применение приводит к сокращению длительности диареи примерно на один день. Эффективность пробиотиков зависит от используемого штамма и дозы. Пробиотиками с более высоким уровнем доказательности и большей силой рекомендации являются *L. rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii*. Пробиотические штаммы *L. reuteri DSM 17938* и *L. acidophilus LB* имеют меньшую силу рекомендации из-за слабых доказательств. Остальные пробиотики не могут быть рекомендованы.

В метаанализ S. Sazawal и соавт. [67] было включено 34 плацебо-контролируемых РКИ по изучению профилактической эффективности пробиотиков при разных видах острой диареи как у взрослых, так и у детей. Пробиотики уменьшали риск диареи, ассоциированной с антибиотиками, на 52% (95% ДИ 35—65), риск диареи у путешественников — на 8% (95% ДИ 6—21) и острой диареи с различными причинами — на 34% (95% ДИ 8—53).

У детей прием пробиотиков приводил к снижению риска диареи на 57% (95% ДИ 35—71), у взрослых — на 26% (95% ДИ 7—49). Профилактическая эффективность пробиотических штаммов *S. boulardii, L. rhamnosus GG, L. acidophilus, L. bulgaricus* как по отдельности, так и в комбинации двух или более штаммов существенно не различалась.

Результаты приведенных выше исследований говорят, что пробиотики для лечения острой инфекционной диареи не следует применять у взрослых ввиду отсутствия убедительных доказательств их эффективности, но они могут быть рекомендованы для лечения острой инфекционной диареи у детей.

Диарея путешественников

Диареей путешественников (ДП) называется диарея, которая возникает в результате острой кишечной инфекции вирусной, бактериальной или паразитарной природы, приобретенных во время поездки в другую страну. Наиболее вероятными возбудителями кишечных инфекций при ДП являются распространенные во всем мире *Escherichia coli*, ротавирусы, шигеллы, сальмонеллы и *Campilobacter jejuni*. Основной мерой предупреждения ДП является строгое следование правилам личной гигиены, но предпринимаются попытки ее профилактики с помощью пробиотиков.

Результаты метаанализа 12 РКИ со слепым контролем [68] показали, что в 6 из них прием пробиотиков способствовал предотвращению ДП. Один продемонстрировал тенденцию, благоприятствующую использованию пробиотиков, а в 5 РКИ не выявлено существенной разницы между группами, получавшими пробиотики, и группами контроля. Когда в метаанализ были включены все 12 РКИ, отмечен положительный эффект в пользу использования пробиотиков (ОР 0,85; 95% ДИ 0,79—0,91). Эффективными в профилактике ДП оказались пробиотические штаммы *S. boulardii* и смесь *L. acidophilus* и *B. bifidum*.

Однако в связи с тем, что в 5 РКИ пользы от пробиотиков выявлено не было, следует считать, что накопленных к настоящему времени доказательств недостаточно для рекомендации о применении пробиотиков для профилактики ДП. Противоречивые результаты РКИ могут быть вызваны различиями в изученных популяциях и местах путешествий, типе пробиотиков, дозе и продолжительности лечения. Для выяснения роли пробиотиков в предотвращении ДП необходимы дальнейшие исследования, контролирующие эти факторы.

Инфекция *Clostridium difficile*

Инфекция *Clostridium difficile* (CD-инфекция, CD-ассоциированная диарея) является наиболее распространенной причиной диареи, связанной с применением антибиотиков. С 2000 г. распространенность CD-инфекции значительно выросла. Основными факторами риска развития CD-инфекции являются пожилой возраст, госпитализация, применение антибиотиков, иммуносупрессия, операции на ЖКТ и использование ингибиторов протонной помпы [69].

Пробиотики в лечении CD-инфекции

Возможность лечения CD-инфекции анализировалась в Кохрейновском обзоре [70], включавшем 4 РКИ, в которых изучалось использование пробиотиков в сочетании с антибиотиками. 3 РКИ были проведены с использованием *S. boulardii* и одно с *L. plantarum* для лечения начального эпизода или рецидива CD-инфекции у взрослых. Число пациентов было небольшим, имелись просчеты в методике проведения РКИ. Только в одном из РКИ с применением *S. boulardii* выявлена эффективность этого пробиотика, который сократил продолжительность диареи (ОР 1,33; 95% ДИ 1,02—1,74) и риск рецидива после прекращения лечения (ОР 0,59; 95% ДИ 0,35—0,98). В 3 других РКИ было показано, что применение комбинации пробиотиков с антибиотиком не имеет преимуществ перед применением только антибиотика относительно продолжительности или интенсивности диареи, риска рецидива, или побочных эффектов.

Пробиотики в первичной и вторичной профилактике CD-инфекции

В последние годы были опубликованы результаты нескольких систематических обзоров и метаанализов, в которых оценивалась роль пробиотиков в первичной и вторичной профилактике CD-инфекции. Первичная профилактика изучалась в систематическом обзоре S. Johnson и соавт. [71], который включал 11 плацебо-контролируемых РКИ у взрослых. Результаты показали, что *S. boulardii* (4 РКИ) и комбинация *L. acidophilus, L. casei* и *L. rhamnosus* (3 РКИ) эффективнее плацебо (ОР 0,39; 95% ДИ 0,19—0,18).

Метаанализ H. Szajewska и соавт. [72] объединил РКИ, изучавшие профилактическую эффективность пробиотиков в отношении CD-инфекции у детей. Его результаты показали значительное снижение риска CD-инфекции с применением *S. boulardii* и комбинации *L. acidophilus, L. casei* и *L. rhamnosus*, но не с применением *L. GG*.

Применение пробиотиков для вторичной профилактики (т.е. при рецидивирующей CD-инфекции) изучалось в трех систематических обзорах и метаанализах [70, 73, 74]. В Кохрейновском обзоре [70] было показано, что применение *S. boulardii* ассоциировалось со снижением риска рецидива CD-инфекции (ОР 0,59; 95% ДИ 0,35—0,98).

Систематический обзор O'Horo и соавт. [73] включал 8 РКИ, из них 4 с применением *S. boulardii*, 3 с применением *Lactobacillus spp*. и одно с применением нетоксического штамма *Clostridium difficile*. Наилучшие результаты были получены при использовании *S. boulardii с* положительным эффектом в 2 из 4 РКИ. Однако в одном из этих РКИ не контролировалось применение антибиотиков, а в другом положительный эффект был получен только при использовании пробиотика в комбинации с ванкомицином.

В систематический обзор и метаанализ C. Evans и S. Johnson [74] было включено 4 РКИ: первое показало, что комбинация антибиотиков с *S. boulardii* была более эффективной для предотвращения второго эпизода CD-инфекции по сравнению с использованием только антибиотиков (ОР 0,43; 95% ДИ 0,20—0,97). Во втором РКИ, в котором контролировались тип и доза антибиотика, положительного эффекта от добавления *S. boulardii* выявлено не было, но субанализ показал положительный эффект применения комбинации *S. boulardii* с большими дозами ванкомицина. В четвертом РКИ сравнивалось добавление *L. plantarum 299* или плацебо к 38-дневному курсу лечения метронидазолом при рецидивирующей CD-инфекции. По сравнению с добавлением к метронидазолу плацебо, добавление пробиотика снижало частоту рецидивов на 31%, хотя разница не была статистически значимой.

В метаанализ B. Johnston и соавт. [75] было включено 20 РКИ с участием 3810 пациентов, получавших антибиотикотерапию, в том числе 636 детей. Пробиотики *L. acidophilus, L. casei, L. rhamnosus, S. boulardii* и другие применялись как по отдельности, так и в комбинациях. По сравнению с контрольной группой частота возникновение CD-ассоциированной диареи была ниже в группе, получавшей пробиотики (ОР 0,4; 95% ДИ 0,17—0,96).

В Кохрейновский обзор [76] были включены в общей сложности 4213 взрослых и детей, получавших антибиотики. Пробиотики *L. acidophilus, L casei* и *L. rhamnosus* применялись как по отдельности, так и в комбинациях. CD-ассоциированная диарея реже возникала в группе, получавшей пробиотики (ОР 0,36; 95% ДИ 0,26—0,51). Анализ в подгруппах показал, что профилактическая эффективность пробиотиков проявлялась как у взрослых, так и у детей.

Таким образом, результаты этих систематических обзоров говорят о том, что пробиотики неэффективны в лечении CD-инфекции, но могут быть

рекомендованы для ее первичной и вторичной профилактики (т.е. для профилактики рецидивов) как у взрослых, так и у детей.

Инфекция *Helicobacter pylori*

В пятом Маастрихтско-Флорентийском консенсусе (2016 г.) по лечению инфекции *Helicobacter pylori* был сделан вывод о том, что пробиотики и пребиотики являются перспективными в снижении побочных эффектов лечения *H. pylori*. Однако качество доказательств и сила рекомендаций были низкими. Результаты метаанализа РКИ, опубликованного в 2014 г. [77] указывают на то, что добавление пробиотиков к эрадикационной антихеликобактерной терапии может приводить к увеличению частоты успешных эрадикаций и повышать эффективность лечения пациентов после неудачной попытки эрадикации. Нет никаких доказательств того, что монотерапия пробиотиками без сопутствующей антибактериальной терапии может быть эффективной в лечении инфекции *H. pylori*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceu-ticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:596-603. https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.06.009
2. Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med*. 2005;257:78-92. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01410.x
3. Passariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(6):1055-1064. https://doi.org/10.1185/03007995.2014.898138
4. Celiberto LS, Bedani R, Rossi EA, Cavallini DC. Probiotics: The scientific evidence in the context of inflammatory bowel disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(9):1759-1768. https://doi.org/10.1080/10408398.2014.941457
5. Anand G, Zarrinpar A, Loomba R. Targeting Dysbiosis for the Treatment of Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2016;36(1):37-47. https://doi.org/10.1055/s-0035-1571276
6. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba, Argentina, 1—4 October 2001. Available at: http://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwj919j2zLjVAhUBNxQKHYGmDjsQFggnMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fao.org%2F3%2Fa-a0512e.pdf&usg=AFQjCNFM5mIikTPKEsZNDl7y548Tjr4khw
7. Осадчук М.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Использование пробиотиков в практике врача-терапевта. *Терапия*. 2016;2(6):35-42. [Osadchuk M, Balashov D, Osadchuk M. The use of probiotics in the practice of a therapist. *Terapiya*. 2016;2(6):35-42. (In Russ.)].
8. Sebastián Domingo JJ. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417-429. https://doi.org/10.1016/j.gastre.2016.12.001
9. Gerardi V, Bruno G, Petito V, Scaldaferr F. Inflammatory Bowel Diseases In: *The Gut Microbiota The 4th organ of the Digestive System*. Roma; 2013:18-21.
10. Comito D, Cascio A, Romano C. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014;40(1):32-40. https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-32
11. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2066-2078. https://doi.org/10.1056/nejmra0804647
12. Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology.* 2010;139:1816-1819. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.036
13. Veerappan GR, Betteridge J, Young PE. Probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Reports*. 2012;14(4):324-333. https://doi.org/10.1007/s11894-012-0265-5
14. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Размерица А.А Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника. *Гастроэнтерология*. (прил. Consilium Medicum). 2013;2:28-31. [Osipenko M, Skalinskaya M, Razmerica A. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Gastroenterologiya*. (suppl. Consilium Medicum). 2013;2:28-31. (In Russ.)].
15. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229-241. https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002
16. Dong J, Teng G, Wei T, Gao W, Wang H. Methodological quality assessment of meta-analyses and systematic reviews of probiotics in inflammatory bowel disease and pouchitis. *PLoS ONE*. 2016;11:e0168785. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168785
17. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:21-35.
18. Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Gastroenterol*. 2014;7:1-13. https://doi.org/10.1007/s12328-013-0440-8
19. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: a meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol*. 2017. https://doi.org/10.1002/jcp.25911
20. Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1908-1915. https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i15.1908
21. Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2524-2531. https://doi.org/10.1007/s10620-007-0171-0
22. Shen J, Ran HZ, Yin MH, Zhou TX, Xiao DS. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J*. 2009;39:103-109. https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01791.x
23. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun 27. https://doi.org/10.1111/apt.14203

24. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354:635-639. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)06343-0
25. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1133-1141. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02268.x
26. Sood A, Midha V, Makharia GK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1202-1209e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.016
27. Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjaer SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic Escherichia coli Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1498-1505. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.001
28. Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered Escherichia coli Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:13. https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-13
29. Ng SC, Plamondon S, Kamm MA. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1286-1298. https://doi.org/10.1002/ibd.21222
30. Tursi A, Brandimarte G, Papa A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2218-2227. https://doi.org/10.1038/ajg.2010.218
31. Tamaki H, Nakase H, Inoue S. Efficacy of probiotic treatment with Bifidobacterium longum 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Dig Endosc*. 2015;28:67-74. https://doi.org/10.1111/den.12553
32. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1567-1574. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02927.x
33. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53:1617-1623. https://doi.org/10.1136/gut.2003.037747
34. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:853-858. https://doi.org/10.1136/gut.2003.037747
35. Cui HH, Chen CL, Wang JD. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2004;10(10):1521-1525. https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i10.1521
36. Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ. A randomized double-blind placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2011;5(2):115-121. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.11.004
37. Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:5985-5994. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.5985
38. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2004;4(1):4:5. https://doi.org/10.1186/1471-230x-4-5
39. Malchow HA. Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25(4):653-658. https://doi.org/10.1097/00004836-199712000-00021
40. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):982-987. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.021
41. Willert RP, Peddi KK, Ombiga J, Bampton PA, Lawrance IC. T1235 randomized, double-blinded, placebo-controlled study of VSL#3 versus placebo in the maintenance of remission in crohns disease. *Gastroenterology*. 2010;138(5):S-517. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(10)62390-6
42. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-963. https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90613-6
43. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut*. 2002;51(3):405-409. https://doi.org/10.1136/gut.51.3.405
44. Van Gossum A, Dewit O, Louis E. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics *(Lactobacillus johnsonii,* LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after lleocaecal resection. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(2):135-142. https://doi.org/10.1002/ibd.20063
45. Marteau P, Lemann M, Seksik P. Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut*. 2006;55(6):842-847. https://doi.org/10.1136/gut.2005.076604
46. Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N. The probiotic VSL#3 has antiinflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):928-935. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.031
47. Wigg AJ, Robert-Thompson JG, Dymock RB. The role small Intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemla and tumor necrosis factor-alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48(2):206-211. https://doi.org/10.1136/gut.48.2.206
48. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD008716. https://doi.org/10.1002/14651858.cd008716.pub3
49. EASL—EASD—EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1988-1402. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004
50. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):S47-S64. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012
51. Leuschner U. *Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)*. 2008, 2009, 7th ed.
52. Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(9):1051-1063. https://doi.org/10.1111/apt.13376
53. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(12):691-701. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.172
54. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD005165. https://doi.org/10.1002/14651858.cd005165.pub2
55. Aller R, De Luis DA, Izaola, O, Conde R., Gonzalez Sagrado M, Primo D, de la Fuente B, Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: A double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15:1090-1095.

56. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon JS, Myung SJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):679-683. https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e318204593e

57. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, Giammaria P, Reali L, Anania F, Nobili V. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VLS_3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(11):1276-1285. https://doi.org/10.1111/apt.12758

58. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, Caropreso M, Vallone G, Meli R. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):740-743. https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31821f9b85

59. Sepideh A, Karim P, Hossein A. Effects of Multistrain Probiotic Supplementation on Glycemic and Inflammatory Indices in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr*. 2015;35(6):500-505. https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1031355

60. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015;53:499-509.

61. Gottlieb T, Heather CS. Diarrhoea in adults (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011. PMID: 21718555. PMCID: PMC3217748

62. Guarino A, Dupont C, Gorelov AV. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: From evidence base to clinical practice. *Expert Opin Pharma-cother*. 2011;13(1):17-26. https://doi.org/10.1517/14656566.2011.634800

63. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:96. https://doi.org/10.1002/14651858.cd003048.pub3

64. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2002;109(4):678-684. https://doi.org/10.1542/peds.109.4.678

65. Applegate JA, Fischer Walker CL, Ambikapathi R. Systematic review of probiotics for the treatment ofcommunity-acquired acute diarrhea in children. *BMC PublicHealth*. 2013;13(Suppl.3):S16-S39.

66. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I. Use of probiotics formanagement of acute gastroenteritis: A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531-539. https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000320

67. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: A meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(6):374-382. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(06)70495-9

68. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5(2):97-105.

69. Gerding DN, Lessa FC. The epidemiology of Clostridium difficile infection inside and outside health care institutions. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(1):37-50. https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.11.004

70. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. https://doi.org/10.1002/14651858.cd004611.pub2

71. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics. *Int J Infect Dis*. 2012;16(11):e786-e792. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.06.005

72. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006;149(3):367-372. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.04.053

73. O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B. Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: A systematic review. *Infection*.2013;42(1):43-59. https://doi.org/10.1007/s15010-013-0496-x

74. Evans CT, Johnson S. Prevention of Clostridium difficile infection with probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl.2):S122-S128. https://doi.org/10.1093/cid/civ138

75. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):878-888. https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563

76. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. https://doi.org/10.1002/14651858.cd006095.pub3

77. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(11):e111030. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111030

Поступила 10.07.2017

https://doi.org/10.17116/dokgastro20176246-53

Экономические последствия введения препарата Креон Микро в базовую терапию экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей с муковисцидозом

Д.м.н. С.Л. ПЛАВИНСКИЙ*, доц., к.м.н. А.Н. БАРИНОВА

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель. На основе анализа литературы выбрать метод фармакоэкономического анализа, изучить последствия включения нового препарата Креон Микро в ограничительные перечни с увеличением использования его в терапии муковисцидоза. **Материал и методы.** Проведен поиск литературы в библиографических базах данных Medline (через интерфейс Pubmed), Google Scholar и российском индексе научного цитирования (РИНЦ, elibrary.ru). Оценка числа пациентов, которым может быть предложена терапия препаратом Креон Микро была сделана на основе возрастного распределения пациентов в российском регистре пациентов с муковисцидозом. Дозировки были взяты из клинических рекомендаций, цены на препараты получены из регистра ЖНВЛП, а также по данным аптечных баз данных. **Результаты.** Препараты панкреатина имеют давнюю историю, однако длительное время адекватная стандартизация и доказательства эффективности для них отсутствовали по причине отсутствия правильно организованных клинических испытаний при выводе препаратов на рынок. Анализ литературы показывает, что на российском рынке присутствуют три препарата панкреатина, для которых были проведены клинические испытания, хотя наибольший опыт накоплен для препарата Креон. В этих условиях наиболее оптимальным методом анализа является метод минимизации затрат и оценка влияния на бюджет. Показано, что важнейшим параметром, определяющим стоимость терапии, является точность дозировки и отсутствие (или наличие) отходов. Оценка влияния на бюджет при различных допущениях показала, что за счет потерь от неиспользования вскрытых капсул стоимость терапии может быть на 1,5—3,0 млн руб. в год выше, чем при отсутствии потерь. При отказе от сохранения вскрытой капсулы в группе детей до 2 лет расходы составляют 8,98 млн руб. в год, а при использовании более точно дозируемого препарата Креон Микро они сокращаются до 5,91 млн руб. в год, приводя к экономии в 34,2%. **Заключение.** Оценка расходов на ферментную терапию позволяет предположить, что введение в практику препарата Креон Микро не приведет к росту расходов бюджета Российской Федерации, которые будут сильно зависеть от соотношения частоты использования капсул Креон 25 000 и Креон 10 000, а также степени проникновения на рынок препарата Эрмиталь и его стоимости. С другой стороны, устранение возможных потерь после вскрытия капсул Креон 10 000 или Креон 25 000 может привести к значительной экономии средств бюджета, потенциально снизив суммарную стоимость терапии, особенно в группе детей до 2 лет.

Ключевые слова: муковисцидоз, панкреатин, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет.

The economic consequences of the introduction of Creon Micro into the basal therapy of exocrine pancreas deficiency due to cystic fibrosis in the children presenting with mucoviscidosis

S.L. PLAVINSKII, A.N. BARINOVA

Federal state budgetary educational Institution of higher professional education «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Goal. To choose, based on the overview of the literature publications, the pharmacoeconomic methods for the analysis of the consequences of the inclusion of the new pancreatic enzyme supplement Creon Micro into the limiting lists and of its extensive application for the purposes of cystic fibrosis therapy. **Material and methods.** The literature sources were searched for in the bibliographical databases MEDLINE (through Pubmed interface), Google Scholar and Russian Science Citation Index (RSCI, elibrary.ru). Estimation of the number of patients that could be treated with Creon Micro was made from the age distribution patterns of the patients in the Russian register of cystic fibrosis, dosages were taken from the guidelines and prices from the essential medicines list and drug store databases. **Results.** The pancreatin preparations have a long history of application, but for a long time their adequate standardization and verification of the effectiveness have been lacking due to absence of the properly organized clinical trials for marketing authorization. The literature analysis has demonstrated that there are currently three pancreatin preparations on the Russian market that were tested in clinical studies, with most experience having been gained in the Kreon application. Under these conditions, the most adequate methods of analysis would be minimization of the costs and the analysis of the burden on the budget. It was shown that the most important variables determining the cost of the treatment are dosing precision and the presence (or the absence) of waste. The budget impact analysis showed that, under different assumptions, waste from the incomplete use of the opened capsules could lead to the 1.5—3.0 mln rubles higher expenses compared with that in the case of their waste-free utilization. If opened capsules are not stored, the costs for a group of the children below 2 years of age will amount to 8.98 mln rubles per year. In contrast, the use of more precisely dosed Creon Micro may decrease the costs to 5.91 mln rubles per year which is equivalent to an economy up to 34.2%. **Conclusion.** The results of the evaluation of the cost of the Creon Micro-based therapy allow to conclude that the introduction into the clinical practice of the new pancreatic enzyme supplement Creon Micro will not lead to an increase of budgetary expenses for the Russian Federation that strongly depend on the ratio of application of Creon 25 000 and Creon 10 000 as well as on the market share of the Ermital preparation and its unit cost. On the other hand, the prevention of possible losses after opening capsules containing Creon 10 000 and Creon 25 000 could lead to a significant economy by potentially decreasing the total cost of the treatment, especially for the group of the patients under 2 years of age.

Keywords: cystic fibrosis, pancreatin, cost minimization analysis, budget impact analysis.

© С.Л. Плавинский, А.Н. Баринова, 2017

*e-mail: s.plavinskij@szgmu.ru

Муковисцидоз является самым частым генетическим заболеванием, которое приводит к сокращению продолжительности жизни. Один представитель европейской расы из 25 носит ген, приводящий у гомозигот к развитию этого заболевания [1]. Появившаяся за последние десятилетия терапия значительно увеличила выживаемость детей с этим заболеванием и продолжительность их жизни. Поскольку основой заболевания является поражение желез внешней секреции в результате дефекта белка, участвующего в транспорте ионов хлора, то страдают в первую очередь желудочно-кишечный тракт и органы дыхания. Для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы использовались панкреатические ферменты, которые применяют для улучшения переваривания пищи, по крайней мере, с конца XIX века [2]. Однако только появление современных форм панкреатина привело к значимому влиянию на ситуацию у больных с муковисцидозом. Как отмечают Н.Ю. Каширская и соавт. [3], использование современных микросферических заместительных ферментов приводит к улучшению нутритивного статуса, снижению количества больных со значительными нарушениями со стороны бронхолегочной системы, облегчению тяжести течения заболевания Именно с использованием современных заместительных препаратов авторы связывают произошедшее в Российской Федерации в 1993—2003 гг. увеличение продолжительности жизни больных муковисцидозом с 16 до 27,9 года.

Важно учитывать, что между нутритивным статусом пациента и тяжестью заболевания существует тесная связь: если нутритивный статус плохой, то это сопровождается снижением объема форсированного выдоха ($ОФВ_1$) примерно на 20%, если статус хороший — снижения $ОФВ_1$ не отмечают [4]. Являясь предиктором общего клинического состояния, изменения $ОФВ_1$ предсказывают и расходы на лечение пациента: увеличение $ОФВ_1$ на 1% ассоциировано со снижением суммарных расходов на 1,7%, а расходов на госпитализацию — на 7% [5]. При этом расходы на лечение пациентов с муковисцидозом нельзя назвать незначительными. Например, в Германии они составляют более 41 тыс. евро в год на человека [6], а в Италии доходят до 30 тыс. евро в год [7]. При этом расходы на ферментную терапию составляют важную часть общих затрат на лечение — у взрослых пациентов (учитывая, что доза зависит от массы тела) они уступают только расходам на рекомбинантную человеческую ДНКазу (дорназу альфа [8]), обгоняя по стоимости затраты на антибактериальную терапию. По этой причине экономические аргументы при выборе наиболее адекватных препаратов для заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы являются важными.

Обычно экономический анализ включает в себя оценку клинических последствий применения альтернативных медицинских технологий (препараты, изделия, методы лечения). Если последствия различаются, то применяют одну из форм сравнения расходов с теми дополнительными положительными эффектами, которые дает новая технология. Если же альтернативы показывают одинаковый результат, то сравнивают только расходы. Целью данного исследования был экономический анализ последствий широкого использования нового препарата для заместительной терапии — Креон Микро. Эта новая лекарственная форма микросферических заместительных ферментов специально разработана для заместительной терапии у детей, и в первую очередь у детей с муковисцидозом [9]. Препарат представляет собой кишечнорастворимые гранулы, которые дозируются с помощью прилагаемой мерной ложечки, вмещающей 100 мг гранул, которые в свою очередь содержат 60,12 мг свиного панкреатина (5000 единиц липазы, 3600 единиц амилазы и 200 единиц протеазы). Один флакон препарата содержит 20 г гранул. Эта лекарственная форма позволяет более точно подобрать индивидуальную дозу с более низкой активностью липазы, что необходимо для адекватного лечения детей. Гранулы можно принимать со слабокислой жидкостью (например, яблочным соком) или добавлять к небольшому количеству мягкой пищи, не требующей пережевывания, и также имеющей кислую pH (яблочное пюре или пища, куда добавлен яблочный сок). В любом случае pH пищи или жидкости не должен быть выше 5,5. Такой принцип дозирования гранул разработан с целью тщательного их перемешивания с кишечным содержимым и лучшего распределения ферментов после их высвобождения внутри содержимого кишечника.

Материал и методы

Для дальнейшего экономического анализа был выполнен поиск данных о различной эффективности альтернативных препаратов, которые могут использоваться в качестве заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей с муковисцидозом. Поиск проведен в библиографических базах данных Medline (через интерфейс Pubmed), Google Scholar и российском индексе научного цитирования (РИНЦ, elibrary.ru). Для оценки возможного влияния на бюджет были получены данные по половозрастному распределению и числу детей с муковисцидозом в Российской Федерации на основе данных российского регистра больных с муковисцидозом [10]. Среднесуточная доза ферментных препаратов определялась следую-

щим образом: рекомендованные дозы при лечении муковисцидоза у детей составляют от 500 до 3000 единиц липазы на 1 кг массы тела на прием пищи, но при этом не более 6—10 тыс. единиц липазы на 1 кг в день. Поскольку дети старше 4 лет обычно потребляют меньше жиров на 1 кг массы тела, дозировка у них должна быть меньше (500 и 1000 единиц липазы на 1 кг массы тела на прием пищи соответственно) [11]. Поскольку, согласно имеющимся рекомендациям, суточная доза составляет от 2 до 6 тыс. единиц липазы на 1 кг массы тела [12], было предположено, что в среднем доза составляет 5000 единиц липазы на 1 кг в сутки. Поправка на более низкую массу тела у детей с муковисцидозом не делалась [11], расчеты проводили исходя из значений нормальной для данного возраста массы тела. Далее суточные дозы препаратов были умножены на число детей данной возрастной группы и стоимость липазной единицы. Для оценки стоимости ферментной терапии использовалась сумма всех стоимостей для детей в возрасте 12 лет. Предполагалось, что ферментные препараты получают 96,2% всех пациентов (согласно данным регистра) [10].

За стоимость ферментных препаратов была взята их средняя розничная цена в аптеках Санкт-Петербурга (http://www.pharmindex.ru/, доступ осуществлен 27/02/2017, затем повторен 16/06/2017 для уточнения стабильности цен). Кроме того, были проанализированы зарегистрированные цены ферментных препаратов в государственном реестре предельных отпускных цен (http://grls.rosminzdrav.ru/). Были рассмотрены крайние случаи:

— все пациенты получают препараты одной торговой марки;

— все пациенты получают препараты другой торговой марки;

— используется комбинация препаратов.

Предполагалось, что с 6 лет дети могут переходить на препараты, содержащие 25 000 единиц липазы. Поскольку информации о долях рынка ферментных препаратов для лечения пациентов с муковисцидозом нет, но Креон используется чаще всего, базовый анализ предполагал, что большая часть пациентов использует для заместительной терапии именно его.

Результаты

Пероральные препараты панкреатических ферментов применяют как минимум с конца XIX в., когда они использовались для улучшения пищеварения. В то время уже было известно, что ферменты разрушаются в кислой среде желудочного сока и поэтому их надо принимать с защелачивающим средством. Согласно некоторым данным всего лишь 8% липазы, содержавшейся в первых препаратах, было доступно в тонкой кишке [13]. Соответственно необходимо было применять 10-кратно повышенные дозы и/или одновременно использовать соду, чтобы справиться с инактивацией ферментов в желудке. Обзор исследований, выполненных в первой половине XX в., показал, что эффективность ферментов по предотвращению стеатореи варьировала в больших пределах, но приводила к ее уменьшению на 50% [14]. Поскольку ферментные препараты появились до принятия в 1938 г. Федерального закона США о продуктах, лекарствах и косметике (Federal Food, Drug and Cosmetics Act), который установил необходимость доказательства эффективности и безопасности лекарственных препаратов перед их выводом на рынок, то требовать для этих препаратов клинических испытаний длительное время было нельзя. В 70-х годах XX в. были разработаны оболочки, которые растворялись только в кишечнике, а не в желудке, что давало надежду на появление более высокоэффективных средств панкреатина. Однако такие новые препараты оказались менее эффективными по сравнению с ранее используемыми. Связано это было, скорее всего, с тем, что кишечно-растворимая оболочка начинала растворяться слишком поздно (pH в двенадцатиперстной кишке недостаточно высокий), и поэтому большая часть препарата не успевала подействовать [13].

В ответ на эти вызовы были разработаны микросферы и микротаблетки, поскольку было установлено, что для того, чтобы вместе с пищей пройти пилорический сфинктер, размеры частиц ферментного препарата не должны превышать 2 мм [15, 16]. Эти формы проходили в двенадцатиперстную кишку вместе с химусом и начинали быстрее растворяться в кишечнике. Соответственно их возможности по улучшению переваривания пищи (по крайней мере теоретически) были выше. Изменения в эффективности препаратов панкреатина были очень важны для пациентов с муковисцидозом, поскольку позволяли перейти от использовавшейся ранее диеты с низким содержанием жира и высоким содержанием белка к диете, содержащей значительное количество как белков, так и жиров, что позволяло улучшить их нутритивный статус.

Однако в 1990 г. в журнале JAMA [17] опубликована работа, в которой были описаны случаи замены оригинального препарата на воспроизведенный у пациентов с муковисцидозом. На фоне замены появились симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и стеаторея, которые исчезли после возврата на оригинальный препарат. Было установлено, что через 1 ч после контакта с искусственным желудочным соком в капсулах воспроизведенного препарата содержалось всего лишь 200 единиц ли-

пазы, тогда как в оригинальном препарате их содержание составляло 6820 единиц. Очевидным было то, что кишечно-растворимая оболочка воспроизведенного препарата была дефектной, поэтому авторы публикации призвали FDA принять меры. Интересен следующий факт: в ходе сравнения экономической эффективности терапии препаратами Креон и Мезим форте в эквивалентной дозе в Российской Федерации было установлено, что сроки госпитализации значительно сокращаются при использовании препарата Креон, что позволяет экономить средства системы здравоохранения, несмотря на большую стоимость терапии [18]. При этом одной из причин большей эффективности препарата Креон оказалось то, что реальная активность протеаз в таблетке Мезим форте 10 000 оказалась значительно ниже (375 ЕД F.I.P.), чем в капсуле препарата Креон 10 000 (600 ЕД F.I.P.). Иными словами, расхождения в содержании ферментов, указанном на упаковке, и их реальной концентрации наблюдаются в разных странах мира.

Еще одна проблема стала очевидной в 90-х годах XX века, а именно развитие серьезных нежелательных реакций на фоне приема больших доз панкреатина у пациентов с муковисцидозом [19]. При этом выяснилось, что, поскольку ферменты поджелудочной железы нестабильны при хранении, производители часто увеличивали концентрацию ферментов (до 160%) [20] в сравнении с указанной на упаковке (так называемое переполнение, overfill). Делалось это для того, чтобы к концу срока годности препарата содержание ферментов находилось в пределах заявленной дозы [13, 21]. Такая возможность у производителей была, поскольку для препаратов панкреатических ферментов фармакопея включала нижнюю (но не верхнюю) границу содержания ферментов. Некоторые авторы утверждают, что колебания содержания липазы составляли от 90 до 165% от того, что было указано на упаковке [22]. Значительное превышение содержания ферментов по сравнению с указанным на упаковке представляло особый риск для пациентов с муковисцидозом, которых и так лечили большими дозами ферментов. По этой причине были внесены изменения в фармакопею, а Федеральное управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарств США (FDA) стало требовать, чтобы переполнения ферментами не было. В 2004 г. FDA фактически изменило традицию, которая существовала с 1938 г., и приняло решение, что препараты панкреатина должны пройти стандартный процесс выхода на рынок (через клинические испытания). Для существующих препаратов производителям было дано 4 года (затем срок был продлен до 28 апреля 2010 г.), чтобы продавать препарат без нового разрешения.

Количество производителей, которые рискнули проводить клинические испытания своих панкреатинов, чтобы остаться на рынке, оказалось небольшим. Одной из первых стала фирма «Solvay», которая разработала новую формулу препарата Креон (сейчас права на препарат принадлежат компании «Эбботт Лэбораториз») и проверила ее эффективность и безопасность на группе пациентов с муковисцидозом (в возрасте 7—11 лет) в многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании [23]. Далее эффективность и безопасность была изучена в открытом многоцентровом исследовании без группы контроля у детей до 7 лет [24]. Эти два исследования позволили FDA в 2009 г. выдать первое разрешение на терапевтическое использование панкреатических ферментов в лечении муковисцидоза.

После проведения похожих клинических испытаний в виде двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования у детей старше 7 лет и дополнительного открытого исследования без группы контроля у детей младше 7 лет [25, 26] в том же 2009 г. FDA выдало разрешение на использование препарата Зенпеп (Zenpep, «Aptalis Pharma US, Inc.», EUR-1008). В 2010 г. FDA разрешила использование препарата Панкреаза (Pancreaze, «Janssen Pharmaceuticals, Inc.»), а в 2012 — препаратов Ультреза (Ultresa, «Aptalis Pharma US, Inc.»), Виоказа (Viokace, «Aptalis Pharma US, Inc.») и Пертзи (Pertzye, «Digestive Care, Inc.»). Креон, Зенпеп, Панкреаза и Ультреза представляют собой кишечно-растворимые капсулы, содержащие микросферы или микротаблетки, препарат Пертзи содержит микросферы кишечного растворения с бикарбонатным буфером, а препарат Виоказа не покрыт кишечно-растворимой оболочкой.

В Российской Федерации на рынке присутствует несколько препаратов, которые содержат микросферы, пеллеты или микротаблетки, — это препараты Креон (микросферы), Микразим (пеллеты), Эрмиталь (микротаблетки) и Пангрол (микротаблетки). Первым из них, как и в США, на рынок вышел препарат Креон.

Мультицентровое исследование клинической эффективности и безопасности препарата Микразим у 42 больных муковисцидозом детей выявило высокую частоту (26%) серьезных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, потребовавших отмены средства, и еще у 14% пациентов отсутствовала эффективность. В связи с этим данный препарат не был рекомендован к широкому применению у больных муковисцидозом [27]. Опубликованные в 2016 г. результаты исследования эффективности и безопасности препарата Пангрол у

Таблица 1. **Сравнительный анализ стоимости единицы ферментных препаратов, руб./1000 липазных единиц**

Препарат	Число капсул в упаковке	Аптечные цены (февраль 2017 г.)	Аптечные цены (июнь 2017 г.)	Регистр предельных отпускных цен
Креон 10 000	20	1,42	1,39	1,12
Эрмиталь 10 000	20	1,44	0,72	0,65
Пангрол 10 000	20	1,26	1,14	1,01
Креон 25 000	20	1,14	1,11	0,89
Эрмиталь 25 000	20	1,20	0,64	0,51
Пангрол 25 000	20	0,99	0,94	0,82
Эрмиталь 10 000	50	0,71	0,73	0,58
Пангрол 10 000	50	1,12	1,05	0,92
Эрмиталь 25 000	50	0,55	0,52	0,41
Пангрол 25 000	50	0,87	0,80	0,72

пациентов с муковисцидозом [28] показали отсутствие объективных различий в эффективности и безопасности препарата. Тем не менее, врачи и пациенты оценивали эффективность и переносимость препарата Пангрол достоверно ниже, чем препарата Креон. По результатам российских клинических испытаний, для лечения больных муковисцидозом, кроме препарата Креон, мог быть рекомендован дополнительно только препарат Эрмиталь [12], хотя А.В. Орлов и соавт. [28] считают препарат Пангрол альтернативой препарату Креон. В 2015 г. Н.Ю. Каширская и соавт. [9] опубликовали результаты 3-месячного открытого многоцентрового клинического испытания препарата Креон Микро, проведенного в Российской Федерации. В него были включены дети в возрасте от 1 мес до 4 лет. В результате было показано улучшение нутритивного статуса детей на фоне приема данного препарата, а 95% родителей отметили простоту применения препарата.

Таким образом, анализ литературы показывает, что для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе в Российской Федерации могут использоваться препараты Креон Микро, Креон, Пангрол и Эрмиталь. В таблице 1 приведены данные о сравнительной стоимости 1000 липазных единиц (по аптечным данным и данным регистра предельных отпускных цен) препаратов Креон, Пангрол и Эрмиталь.

Как видно из данных **табл. 1**, стоимости препаратов Креон и Эрмиталь в регистре предельных отпускных цен отличались почти в 2 раза, а аптечные цены вели себя несколько иначе. Сравнение цен на препарат Эрмиталь 10 000 зимой и летом 2017 г. показывает резкие колебания аптечных цен, при том, что колебания стоимости других препаратов были меньшими с некоторым снижением цены (видимо, обусловленным укреплением рубля).

Согласно методике регулирования цен на препараты, входящие в список ЖНВЛП, регистрационная стоимость препарата Креон Микро за одну липазную единицу будет соответствовать таковой у средства Креон 10 000, составляя 1,12 руб. за 1000 липазных единиц. Соответственно, ожидать изменения в уровне расходов при применении препарата Креон Микро вместо препарата Креон можно только в том случае, если происходит более адекватное дозирование препарата.

Результаты проведенных расчетов с учетом цен февраля 2017 г. показывают, что если все пациенты в возрасте до 12 лет (всего их, по данным регистра, 1820 человек) [10] принимают Креон 10 000 или Креон Микро, расходы бюджета на приобретение ферментных препаратов составляют 99,3 млн руб. Если дети старше 6 лет при этом начинают принимать Креон 25 000, то оценка расходов снижается до 85,8 млн руб.

В доступной нам литературе отсутствовали данные по долям рынка заместительной ферментной терапии у лиц с муковисцидозом, которые занимают препараты Эрмиталь и Пангрол. Однако, учитывая то, что Эрмиталь рекомендуется как препарат второй линии [27], вряд ли его присутствие на рынке является значительным. Более того, по данным А.В. Орлова и соавт. [28], большинство врачей и пациентов предпочитали сохранить терапию препаратом Креон, не заменяя его на Пангрол. Поскольку стоимость упаковки 50 капсул препарата Пангрол превышает таковую для препарата Эрмиталь, в дальнейших расчетах предполагалось, что именно последний может стать альтернативой препарату Креон. Были выполнены повторные расчеты с учетом того, что до 30% пациентов старше 6 лет будут вместо препарата Креон 25 000 принимать Эрмиталь 25 000 (50 капсул в упаковке). При таких условиях расходы на ферментную терапию составляют 77,5 млн руб. в год для детей до 12 лет с муковисцидозом.

Одним из предполагаемых эффектов от распространения средства Креон Микро является сокращение потребности в ферментном препарате в результате более точного дозирования и устранения потерь, особенно у детей младшего возраста. В настоящее время для применения у детей младшего

Таблица 2. **Предполагаемые расходы на терапию экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей с муковисцидозом в возрасте до 12 лет в Российской Федерации (детали в тексте)**

Сценарий	Суммарные расходы, в год (тыс. руб.)
Креон 10 000 до 6 лет; Креон 25 000 с 6 лет	85 813
Креон 10 000, доза округлена до 10 000 единиц; с 6 лет — «Креон 25 000 (70%)/Эрмиталь 25 000 (30%)	78 962
Креон 10 000, доза округлена до 10000 единиц; с возраста 6 лет — Креон 25 000 (70%)/Эрмиталь 25 000 (20%)/ Пангрол 25 000 (10%)	80 490
Креон Микро до 6 лет; с возраста 6 лет Креон 25 000 (70%)/Эрмиталь 25 000 (30%)	77 473

возраста, которые не могут проглотить капсулу, рекомендуется ее вскрыть и отобрать необходимое количество микрогранул. Так, при необходимости принять дозу 5000 липазных единиц, следует вскрыть капсулу, содержащую 10 000 липазных единиц, разделить содержимое на две части, одну принять, а другую оставить на следующий раз. Очевидно, что такой подход сопряжен с появлением отходов и неточным дозированием. По этой причине были выполнены повторные расчеты с округлением дозировки до ближайших 10 000 единиц в каждой возрастной группе в возрасте до 6 лет (поскольку предполагалось, что при оплате государством нет стимула сохранять вскрытую капсулу). Суммарные расходы выросли на 1,5 млн руб. в год **(табл. 2)**. Далее было сделано предположение, что около 10% пациентов в возрасте старше 6 лет вместо препарата Эрмиталь 25 000 принимают Пангрол 25 000. В этой ситуации расходы увеличиваются на 3 млн руб. в год. За счет потерь от неиспользования вскрытых капсул стоимость терапии может быть на 1,5—3 млн руб. в год выше, чем при отсутствии потерь. Из этого следует, что более точное дозирование, что возможно при использовании Креон Микро, позволяет экономить около 1,5—3 млн руб. в год.

Анализ был дополнен изучением возможного изменения расходов при терапии детей в возрасте до 2 лет. При этом мы исходили из того, что в условиях отсутствия препарата Креон Микро вторая половина капсулы Креон 10 000 будет утилизироваться, соответственно доза Креон 10 000 в сутки будет равна частоте приема пищи умноженной на среднюю дозу на прием пищи, округленную до ближайших 10 000 липазных единиц (в отличие от других сценариев, где учитывалась только суточная доза). Результаты этих расчетов показывают, что при отказе от сохранения вскрытой капсулы расходы составляют 8,98 млн руб. в год, а при использовании более точно дозируемого Креон Микро они сокращаются до 5,91 млн руб. в год, обусловливая экономию в 34,2%.

Выводы

Анализ литературы показывает, что современные ферментные препараты имеют доказательную базу в виде клинических испытаний, показывающую их важную роль в терапии муковисцидоза. Согласно данным российского клинического испытания препарата Креон Микро, родители в 95% случаев отмечают простоту применения препарата. Оценка расходов на ферментную терапию позволяет предположить, что введение в практику препарата Креон Микро не приведет к росту расходов бюджета Российской Федерации, которые будут сильно зависеть от соотношения частоты использования капсул Креон 25 000 и Креон 10 000, а также степени проникновения на рынок препарата Эрмиталь и его стоимости. С другой стороны, устранение возможных потерь после вскрытия капсул Креон 10 000 или Креон 25 000 (хранение вскрытой капсулы не более 1 сут) может привести к экономии средств бюджета в объеме, как минимум, 1,5—3,0 млн руб., а использование Креон Микро в группе детей до 2 лет потенциально может снизить расходы на терапию на 34%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С.П., А.Б.

Сбор и обработка материала: С.П., А.Б.

Написание текста: А.Б., С.П.

Редактирование: С.П.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting G. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:5121-5188.
2. Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11467-11485.

3. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Васильева Ю.И. Фармакоэкономическая эффективность некоторых современных методов терапии у детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2006;3(3):32-37. [Kashirskaya N, Kapranov N, Vasil'eva Y. Pharmacoeconomic effectiveness of some modern methods of therapy in cystic fibrosis children. *Pediatric pharmacology*. 2006;3(3):32-37. (In Russ.)].
4. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. 2002;57(7):596-601.
5. Mlcoch T, Klimes J, Fila L, Vavrova V, Skalicka V, Turnovec M, et al. Cost-of-illness analysis and regression modeling in cystic fibrosis: a retrospective prevalence-based study. *Eur J Health Econ*. 2017;18(1):73-82.
6. Heimeshoff M, Hollmeyer H, Schreyogg J, Tiemann O, Staab D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(9):763-777.
7. Colombo C, Dacco V, Alicandro G, Loi S, Mazzi S, Lucioni C, et al. Cost of cystic fibrosis: analysis of treatment costs in a specialized center in northern Italy. *Adv Ther*. 2013;30(2):165-175.
8. van Gool K, Norman R, Delatycki MB, Hall J, Massie J. Understanding the costs of care for cystic fibrosis: an analysis by age and health state. *Value Health*. 2013;16(2):345-355.
9. Kashirskaya NY, Kapranov NI, Sander-Struckmeier S, Kovalev V. Safety and efficacy of Creon micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):275-281.
10. *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации*. Под ред. Кондратьевой Е.И., Красовского С.А., Воронковой А.Ю., Амелиной Е.Л., Черняка А.В., Каширской Н.Ю., 2015 год. М.: Медпрактика-М; 2016. [Kondratieva EI, Krasovsky SA, Voronkova AYu, Amelina EL, Chernyak AV, Kashirskaya NY. *Register of cystic fibrosis patients in Russian Federation*. Moscow: Medpraktika; 2016. (In Russ.)].
11. Gardner TB, Munson JC, Morden NE. The FDA and prescription pancreatic enzyme product cost. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):624-625.
12. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Опыт терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе в России. *РМЖ*. 2011;19(12):737-741. [Kashirskaya NY, Kapranov NI Experience of treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis in Russia. Russkiy *Medicinsky Zhurnal*. 2011;19(12):737-741. (In Russ.)].
13. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J Clin Pharmacol*. 1994;34(2):158-166.
14. Beazell JM, Schmidt CR, Ivy AC. The diagnosis and treatment of achylia pancreatica. *JAMA*. 1941;116:2735-2739.
15. Kuhnelt P, Mundlos S, Adler G. Einfluss der Pelletgroesse eines Pankreasenzympraeparates auf die duodenale lipolytische Aktivitaet. *Z Gastroenterol*. 1991;29:417-421.
16. Mossner J, Keim V. Therapie mit Pankreasenzymen. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;(34-35):578-582.
17. Hendeles L, Dorf A, Stecenko A, Weinberger M. Treatment failure after substitution of generic pancrelipase capsules. Correlation with in vitro lipase activity. *JAMA*. 1990;263(18):2459-2461.
18. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Трошина И.В. и др. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011;(4):18-25. [Mayev IV , Kucheryavy YuA, Troshina IV, Ustinova NN, Oganesyan TS, Sviridova AV, et al Pharmacoeconomics of enzyme supplemetation therapy of exocrine pancreatic insufficiency. *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2011;(4):18-25. (In Russ.)].
19. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997;336(18):1283-1289.
20. Taylor CJ, Thieroff-Ekerdt R, Shiff S, Magnus L, Fleming R, Gommoll C. Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(5):675-680.
21. Kuhn RJ, Eyting S, Henniges F, Potthoff A. In Vitro Comparison of Physical Parameters, Enzyme Activity, Acid Resistance, and pH Dissolution Characteristics of Enteric-Coated Pancreatic Enzyme Preparations: Implications for Clinical Variability and Pharmacy Substitution. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2007;12(2):115-128.
22. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(6):370-377.
23. Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin Ther*. 2010;32(1):89-103.
24. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: an open-label, multicentre, single-treatment-arm study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(6):351-364.
25. Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Galvez R, Boas SR, Blake KV, Nasr SZ, et al. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Cyst Fibros*. 2009;8(6):405-417.
26. Toskes PP, Secci A, Thieroff-Ekerdt R, Antillon M, Costamagna G, de Iorio F, et al. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011;40(3):376-382.
27. Ашерова И.К., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Сравнение эффективности и безопасности препаратов Эрмиталь и Креон в эквивалентных дозах у больных муковисцидозом с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы. Вестник новых медицинских технологий. 2012;XIX(2):94-96. [Asherova IK, Kashirskaya NYu, Kapranov NI Comparison of the effectiveness and safety of drugs «Ermital» and «Kreon» at equivalent doses in cystic fibrosis patients with insufficient exocrine pancreatic function. *Journal of New Medical Technologies*. 2012;XIX(2):94-96. (In Russ.)].
28. Орлов А.В,. Никитина М.И., Пашкевич А.А., Ковалев В.Н. Эффективность и безопасность мини-таблетированного панкреатина Пангрол 10 000 ед и 25 000 ед у больных с муковисцидозом. *Педиатр*. 2016;7(1):22-26. [Orlov AV, Nikitina MI, Pashkevich AA, Kovalev VN. Minitabletted pancreatin Pangrol 10000 IU and 25 000 IU efficacy and safety in patients with cystic fibrosis. *Pediatrician*. 2016;7(1):22-26. (In Russ.)].

Поступила 03.07.2017

https://doi.org/10.17116/dokgastro20176254-58

Клинико-эпидемиологические характеристики и коморбидность эндоскопически позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Доц., к.м.н. Л.Г. ВОЛОГЖАНИНА

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

В статье обсуждаются некоторые клинические, эпидемиологические особенности, а также коморбидность эндоскопически позитивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), полученные при обследовании 135 пациентов 7 медицинских центров Перми. Посредством анкетирования, сбора анамнестических данных, физикального и эндоскопического обследования верифицировали диагноз и определяли возможные факторы риска ГЭРБ, а также наличие сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний. Всем пациентам назначалась базисная антисекреторная терапия современным ингибитором протонной помпы оригинальным эзомепразолом Нексиумом. Была определена потенциальная польза применения анкетирования в рамках неинвазивной диагностики ГЭРБ, а также эффективность проводимой терапии эзомепразолом (Нексиумом).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, опросник GerdQ, фиброэзофагогастродуоденоскопия, анамнез, индекс массы тела, эзомепразол (Нексиум).

The clinical-epidemiological characteristics and comorbidity of endoscopically positive gastroesophageal reflux disease

L.G. VOLOGZHANINA

Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia

This article was designed to discuss the selected clinical-epidemiological characteristics and co-morbidity of endoscopically positive gastroesophageal reflux disease (GERD) obtained during the examination of 135 patients presenting with this pathology based at 7 medical centres of the city of Perm. The questionnaire studies, the analysis of medical histories, the physical and endoscopic examination of the patients provided the materials for the verification of the diagnosis and elucidation of the possible risk factors of GERD as well as of co-morbid gastroenterological diseases. All the patients were prescribed the basal antisecretory treatment with the use of the modern proton pump inhibitor esomeprazole (Nexium). We estimated the potential advantages of the questionnaire studies for diagnostics of GERD and evaluated the effectiveness of esomeprazole (Nexium) therapy.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, the GerdQ questionnaire, medical history, body mass index, esomeprazole (Nexium).

Одно из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Она по-прежнему остается самым загадочным заболеванием с нерасшифрованным механизмом доминирующего патогенетического фактора — недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Большинство авторов считают, что именно слабость или длительное расслабление мышц НПС являются причиной патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) в 85% случаев [1, 2]. В связи с этим активно изучаются все регулирующие системы, обеспечивающие эффективную работу сфинктера. До настоящего времени нет точных методик, определяющих конкретный механизм нарушения регуляции работы НПС и патогенетический вариант ГЭРБ. Имеются данные о дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС), а именно нарушение холинергической иннервации кардиоэзофагеальной зоны, обусловленное функциональным дисбалансом парасимпатической и симпатической ВНС [3, 4]. Другой предположительный вариант патогенеза ГЭРБ — дисбаланс многочисленных регуляторных пептидов (например, вазоактивного интестинального пептида и оксида азота). По мнению ряда авторов, в патогенезе ГЭРБ имеют значение не только нарушения моторики пищевода и тонуса НПС, но и двигательные расстройства желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), такие как замедленная эвакуация пищевого болюса из проксимального отдела желудка, наруше-

© Л.Г. Вологжанина, 2017

e-mail: ludovica@mail.ru

ния антродуоденальной координации и дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), а также закисление (pH <2,5) кардиального отдела желудка [5, 6].

Наиболее важным фактором риска развития недостаточности НПС и патологического ГЭР, а также связанные с ними осложнения (пищевод Баррета и аденокарцинома) рассматривается центральное ожирение [6—8].

В проведенном P. Moayyedi и соавт. [9] метаанализе, который включал 21 исследование, была показана связь между увеличением индекса массы тела и наличием эрозивного эзофагита [95% ДИ 1,35—1,88; избыточная масса тела, ОШ 1,60, p=0,003, 95% ДИ 1,65—2,55, ожирение, OR=2,05, p<0,01].

Другие факторы риска, такие как курение, алкоголь, пищевые жиры, играют незначительную роль в формировании эпидемиологической модели ГЭРБ [10].

Многими авторами отмечено нередко сочетанное течение ГЭРБ с другими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такими как язвенная болезнь, хронический панкреатит, билиарная патология и т.д. [11—13]. Изжога (основной симптом ГЭРБ) у этой категории пациентов выступает как симптом обострения язвенной болезни, хронического панкреатита или билиарной патологии, а проведенное лечение сопутствующего заболевания (в соответствии со стандартами лечения больных с заболеваниями органов пищеварения) приводит к уменьшению симптомов ГЭРБ у большинства больных [14]. Полученные результаты демонстрируют безусловную связь между заболеваниями билиарного тракта и гастродуоденальной зоны с развитием недостаточности НПС.

Целью настоящего исследования стало изучение некоторых клинико-эпидемиологических характеристик эндоскопически позитивной ГЭРБ, а также ее сочетанное течение с заболеваниями гастродуоденальной зоны и билиарного тракта в целях уточнения возможных патогенетических механизмов.

Материал и методы

В 7 медицинских центрах Перми методом случайной выборки по результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) были отобраны 135 пациентов с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ. Все пациенты были анкетированы посредством одной из самых последних разработок для диагностики и оценки эффективности лечения больных ГЭРБ — опросника GerdQ [16]. В основу данной методики вошли 3 статистически обоснованных опросника, в частности Reflux Disease Questionnaire (RDQ), Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), Gastrooesophageal reflux disease Impact Scale (GIS) [5]. Анализ результатов анкеты проводили по сумме баллов: каждый из 6 пунктов сформированной шкалы оценивали от 0 до 3 баллов (максимально возможная сумма баллов по шкале GerdQ составляет 18). Диагноз ГЭРБ устанавливается при общей сумме баллов не менее 8. Кроме того, у пациентов были изучены такие анамнестические данные, как наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), время обращения за медицинской помощью от начала появления изжоги, принимаемые ранее препараты для купирования изжоги или других симптомов ГЭРБ. В физикальное обследование в обязательном порядке входило определение индекса массы тела по формуле:

$$ИМТ = m\ (кг)/l\ (м)^2,$$

где m — масса тела, l — рост.

Все пациенты были дополнительно обследованы на предмет сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ. В качестве базисной антисекреторной терапии всем пациентам был назначен оригинальный эзомепразол («Нексиум») в дозе 40 мг в сутки в течение 8 нед.

Статистическая обработка выполнена с применением прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0. Различия между параметрами сравнения считались статистически значимыми при $p \leqslant 0{,}05$. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004 г.), правилами Качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС, и требованиями национального российского законодательства. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства. Каждый больной подписал информированное согласие на участие в исследованиях.

Результаты и обсуждение

Среди 135 пациентов было 75 (55,5%) мужчин и 60 (44,5%) женщин. Средний возраст составил 45,7±12 лет. Чаще всего заболевание выявлялось у пациентов от 30 до 50 лет, а наименьшее количество эндоскопически позитивной ГЭРБ было зарегистрировано у пациентов 70—79 лет **(рис. 1)**.

По результатам ФЭГДС, в структуре эндоскопически позитивной ГЭРБ с небольшим перевесом преобладала катаральная форма рефлюкс-эзофаги-

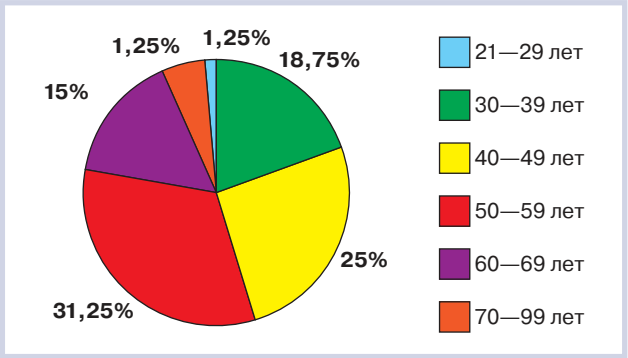

Рис. 1. **Возрастная структура пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ.**

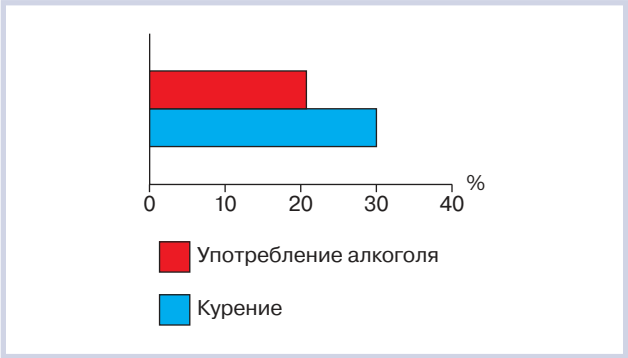

Рис. 2. **Частота вредных привычек у пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ.**

та (I степень тяжести без эрозий по классификации Savary—Miller) — 55,8% против 44,2% пациентов с эрозивной формой рефлюкс-эзофагита (IV степень тяжести по классификации Savary—Miller).

При анализе вредных привычек алкогольная зависимость не выявлена ни у одного пациента. «Умеренную дозу алкоголя» (не более 24 г этанола в день для большинства взрослых мужчин и не более 12 г для большинства женщин) [17] потребляли 30 (22%) пациентов. Пристрастие к курению отмечено у 42 (31%) пациентов **(рис. 2)**, что соответствует среднестатистическим показателям табакокурения в стране (35 и 34% в 2014 и в 2015 г. соответственно, по данным ВЦИОМ) [18]. Полученные результаты указывают на маловероятную роль курения и злоупотребления алкоголем в патогенезе ГЭРБ и подтверждают данные большинства исследований, посвященных этому вопросу.

При оценке ИМТ мы не получили убедительных данных в пользу рассмотрения избыточной массы тела как ведущего патогенетического фактора патологического ГЭР. Так, среди обследованных практически у половины пациентов (46,3%) ИМТ составлял менее 25 кг/м^2, а ожирением (ИМТ более 30 кг/м^2) страдал каждый шестой больной **(рис. 3)**. Если посмотреть на распространенность избыточной массы тела и ожирения в целом в мире **(см. рис. 3)** [19], то мы не можем выделить данный фактор как превалирующий в структуре больных с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ, а значит и в числе причин развития недостаточности НПС и патологического ГЭР.

Данные анализа анамнестических указаний продемонстрировали, что пациенты с изжогой (86,6%) чаще обращались за медицинской помощью в течение 5 лет от начала заболевания, при этом средний срок обращения составил 2,3±1,7 года. Больше половины (58%) из них к моменту обращения к врачу уже принимали лекарственные препараты для купирования основных симптомов ГЭРБ,

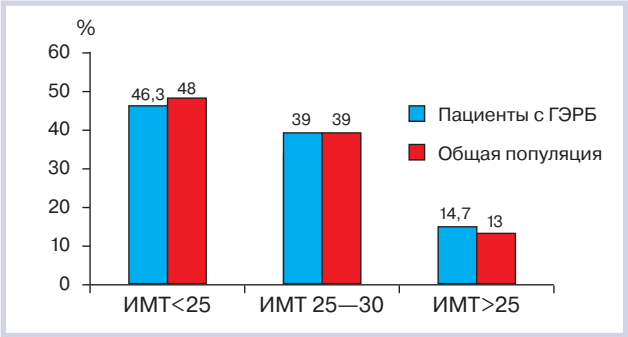

Рис. 3. **Распределение ИМТ у пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ и в общей популяции (по данным ВОЗ).**

Различия в исследуемых группах не достоверны (p>0,05).

среди них 35% пациентов получали ингибиторы протонной помпы (ИПП) и 20% — антациды. Среди ИПП практически все пациенты принимали ситуационно омепразол и были не удовлетворены результатами лечения.

По результатам анкеты-опросника GerdQ все пациенты набрали диагностическую сумму баллов, в среднем составившую 12,56±2,3 балла, что подтверждает достаточно высокую чувствительность данного опросника и возможность его использования для первичной диагностики ГЭРБ.

Анализ сопутствующей патологии гастродуоденальной зоны и билиарного тракта показал, что изолированная форма ГЭРБ встречается достаточно редко (в 12,6% случаев). В остальных (87,4%) случаях выявлена коморбидность эндоскопически позитивной ГЭРБ с язвенной болезнью ДПК, хроническим панкреатитом, а более чем в $^2/_3$ случаев — билиарной патологией **(см. таблицу)**. Было отмечено, что в большинстве случаев именно обострение заболеваний, сопутствующих ГЭРБ, было причиной обращения к врачу. На наш взгляд, первичность и вторичность патологического ГЭР на фоне заболеваний верхних отделов ЖКТ требует дальнейшего из-

Частота различных видов коморбидности эндоскопически позитивной ГЭРБ

Коморбидность	Число пациентов
ГЭРБ и хронический панкреатит	15 (11,1)
ГЭРБ и язвенная болезнь	22 (16,3)
ГЭРБ и хронический бескаменный холецистит	50 (37)
ГЭРБ и желчнокаменная болезнь	31 (23)
Изолированная ГЭРБ	17 (12,6)

Примечание. В скобках указан процент.

учения, а сами заболевания могут являться неким триггером развития недостаточности НПС (особенно патология желчного пузыря).

В результате проведенного 8-недельного курса терапии эзомеразолом («Нексиум») в дозе 40 мг была отмечена существенная положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности симптомов ГЭРБ. Так, в ходе повторного тестирования пациентов посредством анкеты-опросника GerdQ диагностической для ГЭРБ суммы баллов не было зарегистрировано ни у одного пациента, средний балл составил 4,18±2. Результаты контрольной ФЭГДС спустя 8 нед лечения также показали значительную положительную динамику в виде нормализации эндоскопической картины слизистой оболочки нижней трети пищевода у 58% пациентов, заживление эрозий пищевода у большинства пациентов **(рис. 4)**.

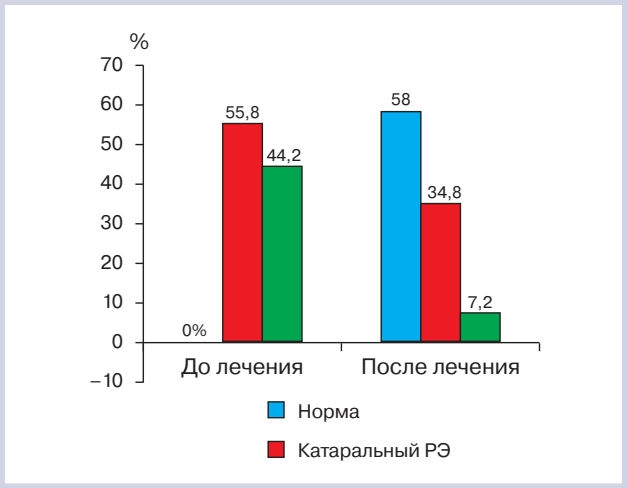

***Рис. 4.* Динамика выраженности рефлюкс-эзофагита (РЭ) у пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ на фоне 8-недельного курса лечения эзомепразолом («Нексиум»).**

Различия по частоте форм ГЭРБ до и после лечения достоверны (p>0,05).

Выводы

1. Среди причин развития патологического ГЭР ведущее место занимают сопутствующие заболевания пищеварительной системы, в частности язвенная болезнь ДПК, хронический панкреатит, а более чем в $^2/_3$ случаев — билиарная патология. В то время как вредные привычки (алкоголь и курение), а также ИМТ не оказывают значимого влияния на формирование недостаточности НПС.

2. Результаты анкетирования по опроснику GerdQ показали его достаточно высокую чувствительность для первичной диагностики ГЭРБ, что позволяет считать этот инструмент эффективным для оценки динамики течения заболевания на фоне проводимой терапии.

3. Около половины пациентов с ГЭРБ длительное время получают антациды в качестве основного лечебного фактора, при этом почти у трети пациентов использование ИПП (чаще омепразола) не приводит к купированию симптоматики.

4. Использование эзомепразола («Нексиум») в качестве основного препарата лечения ГЭРБ позволяет добиться клинико-эндоскопической ремиссии у большинства больных, в том числе находившихся ранее на неэффективном лечении другими ИПП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hirsch DP, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Transient lower oesophageal sphincter relaxations: Pharmacological target for gastrooesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;1:17-26. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01153.x
2. Orlando RC. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Amer J Med*. 2001;111:174-177. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00828-2
3. Левицкая Н.В., Шадрина Е.С., Дизба С.К. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей с вегетососудистой дистонией. Матер. 18-й всерос. научн. конф. с междун. участием «Физиология и патология пищеварения». Геленджик; 2002. [Levitskaya NV, Shadrina ES, Dizba SK. Gastroezofageal'nyi reflyuks u detei s vegetososudistoi distoniei. Mater. 18-i vseros. nauchn. konf. s mezhdun. uchastiem «Fiziologiya i patologiya pishchevareniya». Gelendzhik; 2002. (In Russ.)].
4. Секарева Е.В. Состояние вегетативной нервной системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;1:107. [Sekareva EV. Sostoyanie vegetativnoi nervnoi sistemy u bol'nykh

gastroezofageal'noi reflyuksnoi bolezn'yu. *Ekperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003;1:107. (In Russ.)].

5. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. Симптом изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема? *Фарматека*. 2011. [Maev IV, Samsonov AA, Andreev NG. Simptom izzhogi: privychnyi diskomfort ili ser'eznaya problema? *Farmateka*. 2011. (In Russ.)].
6. Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Клинико-функциональные особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, протекающей в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2004;2-3:160-161. [Tsimmerman YaS, Vologzhanina LG. Kliniko-funktsional'nye osobennosti yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki, protekayushchei v sochetanii s gastroezofageal'noi reflyuksnoi bolezn'yu. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2004;2-3:160-161. (In Russ.)].
7. Friedenberg FK. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):2111-2122. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01946.x
8. Kulig M. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(8):767-776. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01770.x
9. Moayyedi P. The epidemiology of obesity and gastrointestinal and other diseases: an overview. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2293-2299. https://doi.org/10.1007/s10620-008-0410-z
10. Cai N. Association between body mass index and erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(20): 2545-2553. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i20.2545
11. Sonnenberg A. Effects of environment and lifestyle on gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis*. 2011;29(2):229-234. https://doi.org/10.1159/000323927
12. Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Сальман М.М. *Болезни пищевода*. Медицина; 1971. [Vasilenko VKh, Grebnev AL, Sal'man MM. *Bolezni pishchevoda*. Meditsina; 1971. (In Russ.)].
13. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(7):751-760. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02169.x
14. Thompson WG, Heaton KW. Heartburn and globus in apparently people. *Can Med Assoc J*. 1982;126(1):46-48.
15. Теплухина О.Ю., Масловский Л.В. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей в сочетании с другими гастроэнтерологическими заболеваниями. *Кремлевская медицина*. 2011;3:15-18. [Teplukhina OYu, Maslovskii LV. Izuchenie kliniko-epidemiologicheskikh osobennostei gastroezofageal'noi reflyuksnoi bolezni, protekayushchei v sochetanii s drugimi gastroenterologicheskimi zabolevaniyami. *Kremlevskaya meditsina*. 2011;3:15-18. (In Russ.)].
16. Jones R, Junghard 0, Dent J, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30:1030-38. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x
17. U.S. Department of Agriculture/U.S. Department of Health and Human Services. Home and Garden Bulletin No. 232. Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans. 3d ed. Washingt on, DC: Supt. of Docs., U.S. Govt. Print. Off., 1990. https://doi.org/10.1037/e566932010-001
18. ВЦИОМ: число курильщиков в России за последний год не уменьшилось. Ссылка активна на 23.06.2017. Доступно по: http://tass.ru/obschestvo/2044307 [VTsIOM: chislo kuril'shchikov v Rossii za poslednii god ne umen'shilos'. Accessed June, 23, 2017. Available at: http://tass.ru/obschestvo/2044307 (In Russ.)].
19. Ожирение и избыточный вес. Инф. бюл., июнь, 2016 г. Ссылка активна на 23.06.2017. Доступно по: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/ [Ozhirenie i izbytochnyi ves: Informatsionnyi byulleten'. June, 2016 Accessed June, 23, 2017. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/ (In Russ.)].

Поступила 16.06.2017

https://doi.org/10.17116/dokgastro20176259-65

Влияние препарата постеризан на заживление послеоперационных ран анального канала и промежности

К.м.н. С.В. НЕХРИКОВА, д.м.н. А.Ю. ТИТОВ, к.м.н. А.В. ВЕСЕЛОВ*

ФБГУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Определить влияние препарата постеризан на заживление послеоперационных ран анального канала и промежности. **Материал и методы.** В исследование были включены 102 пациента от 18 до 60 лет обоих полов, страдающих хронической анальной трещиной. После предоперационного обследования с включением профилометрии пациенты были госпитализированы и рандомизированы в две группы: 48 больных вошли в 1-ю (контрольную) группу плацебо; 54 пациента 2-й группы применяли мазь постеризан. Пациентам в обеих группах проведено оперативное лечение — иссечение анальной трещины с/без пневмодивульсии анального сфинктера. На этапе послеоперационного ведения всем пациентам проведен контроль на 2, 15 и 28-й дни. Контроль включал стандартное ведение пациента с данной патологией, а также ежедневную оценку восстановления способности к самообслуживанию по шкале Бартела и оценку качества жизни по шкале QoL SF-36 до операции и на 28-й день после операции. **Результаты.** Отмечено положительное влияние препарата постеризан на следующие показатели: частота и длительность гипертермии в послеоперационном периоде (56 и 8% соответственно в течение 2 сут в основной группе, 83 и 48% в течение 2 сут в контрольной группе); скорость стихания локального воспаления в послеоперационном периоде по данным цитологического исследования (на 15-й день — ни одного пациента с воспалением в основной группе и 59% в контрольной; на 28-й день у 63% участников основной группы отмечена полная эпителизация и 4% — в контрольной); динамика площади операционной раны (на 15-й день у пациентов основной группы в сравнении с группой плацебо отмечена меньшая площадь раны на 34%, на 28-й день — на 41% при одинаковой площади раны в день операции); частота поздних послеоперационных осложнений (0 и 10,4% соответственно). Не отмечено ни одного побочного явления на фоне применения постеризана. **Заключение.** Применение мази постеризан в послеоперационном периоде терапии хронической анальной трещины является безопасным и эффективным способом уменьшения локального воспаления и как следствие сокращения сроков эпителизации раны и снижения числа поздних осложнений. Мазь постеризан может быть рекомендована для использования в рутинной практике.

Ключевые слова: постеризан, хроническая анальная трещина, пневмодивульсия.

The influence of posterisan on the healing of the postoperative wounds of the anal canal and perineum

S.V. NEKHRIKOVA, A.YU. TITOV, A.V. VESELOV

A.N. Ryzhikh State Research Centre of Coloproctology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. The objective of the present study was to assess the influence of posterisan on the healing of the postoperative wounds of the anal canal and perineum. **Material and methods.** The study included 102 patients of either sex at the age varying from 18 to 60 years who presented with the chronic anal fissure. Based on the results of the preoperative examination including prophilometry, the patients were hospitalized and randomized into two groups. Group 1 (control) was comprised of 48 patients, while 54 patients included into group 2 were treated postoperatively with the posterisan ointment. All the patients in both groups underwent the surgical treatment in the form of dissection of the anal fissure with or without pheumodivulsion of the anal sphincter. The patients were repeatedly examined on days 2, 15, and 28 of the postoperative period. They received the standard post-surgical treatment and underwent the evaluation of their ability to care for themselves based on the Barthel scale and the quality of life with the use of the QoL SF-36 scale prior to and on day 28 after surgery. **Results.** The study has demonstrated the positive influence of posterisan on the following characteristics of the patients: the frequency and duration of hyperthermia (56% and 8% respectively) during two days in the main group in comparison with 83% and 48% in the control group during the same period. The local inflammation was totally absent within 15 days after surgery in all the patients of the main group in contrast to the control group in which it occurred in 59% of the patients. Complete epithelization was documented on postoperative day 28 in 63% of the patients in the main group in comparison with 4% among the controls. Dynamics of the area of the postoperative wounds was manifest as follows: in the patients of the main group the wound area was 34% and 41% smaller than in the control patients within 15 and 28 days after surgery respectively. The frequency of late postoperative complications was estimated at 10.4%, in the control group and they were totally absent in the patients of the main group. Not a single case of adverse reactions attributable to the application of posterisan was registered. **Conclusion.** The application of the posterisan ointment for the postoperative treatment of the chronic anal fissure provides an efficient and safe method for the decrease of local inflammation and the frequency of late complications; as a result, posterisan therapy allows to reduce the duration of the hospital stay for the patients after the surgical treatment of the chronic anal fissure. This preparation can be recommended for the more extensive application in the routine clinical practice.

Keywords: posterisan, chronic annal fissure, pneumodivulsion.

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: a_veselov82@mail.ru

Лечение ран промежности и анального канала до настоящего времени остается одной из актуальных проблем здравоохранения [1]. Поиск эффективных средств для лечения послеоперационных ран по-прежнему заботит оперирующих хирургов и лечащих врачей, поскольку из-за постоянного микробного обсеменения кишечным содержимым небольшие по объему операции сопровождаются длительным заживлением послеоперационных ран и, как следствие, увеличением сроков реабилитации [1—4].

В настоящее время среди множества различных препаратов существуют современные, достаточно эффективные лекарственные средства для местного применения, у которых практически отсутствует побочное действие [5, 6]. К таким препаратам, имеющим также уникальный механизм действия, относится препарат постеризан (Posterisan), разработанный компанией «DR. KADE», в форме мази для ректального применения [7]. Дозировка: в 1 г содержатся микробные тела и продукты метаболизма 330 млн убитых бактерий кишечной палочки. Срок годности лекарственного препарата — 3 года.

Постеризан относится к группе иммунобиологических препаратов и обладает регенерирующим, противозудным, противовоспалительным действием, а также (и это самое главное) иммуностимулирующим эффектом. Постеризан формирует специфический и стимулирует неспецифический иммунитет. Стимулирует Т-систему иммунитета, увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы, ряда гуморальных факторов неспецифического иммунитета. Повышает образование антител в месте воздействия и местную резистентность тканей к воздействию патогенной микрофлоры за счет содержания концентрированных липополисахаридов клеточных оболочек и метаболитов кишечных палочек различных штаммов, в том числе устойчивых к антибиотикам и другим антибактериальным средствам. Уменьшает экссудацию, нормализует проницаемость и тонус кровеносных сосудов, стимулирует регенерацию поврежденных тканей.

В ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих было проведено исследование, целью которого стала оценка влияния препарата постеризан на заживление послеоперационных ран анального канала и промежности.

Для осуществления поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: 1) оценить скорость заживления послеоперационной раны; 2) рассчитать частоту послеоперационных осложнений; 3) проанализировать данные цитологического исследования мазков-отпечатков, взятых с раневой поверхности; 4) проследить, как скоро восстанавливается способность пациентов к самообслуживанию в послеоперационном периоде; 5) изучить качество жизни пациентов до и после операции.

Материал и методы

Исследование проводилось с декабря 2015 г. по август 2016 г. Это было одноцентровое двойное слепое, рандомизированное исследование в параллельных группах. Каждому из пациентов присваивался свой рандомизационный номер.

Критерии включения:

1) возраст от 18 до 60 лет;

2) наличие хронической анальной трещиной;

3) нахождение в стационаре;

4) наличие письменного согласия на участие в клиническом исследовании.

Критериями исключения были:

1) отказ пациента от исследования;

2) возникновение жизнеугрожающего состояния (острое профузное кровотечение, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, отек Квинке, анафилактический шок, а также любое состояние, потребовавшее перевода пациента в палату интенсивной терапии);

3) болезнь Крона, язвенный колит, злокачественные опухоли любой локализации;

4) неспособность самостоятельно заполнить визуальную аналоговую шкалу (ВАШ);

5) участие в другом исследовании в то же время или в течение предыдущих 3 мес;

6) пациент уже был отобран в данное исследование.

Для включения в исследование был проведен прескрининг 146 пациентов, из числа которых в соответствии с протоколом были отобраны 110 больных. Эти пациенты соответствовали критериям включения, критерии исключения на момент скрининга и рандомизации отсутствовали.

Полностью проведены все процедуры исследования 102 (92,7%) пациентам из 110. Уже после того как было проведено исследование и стало известно, какому препарату (постеризан или плацебо) соответствует тот или иной рандомизационный номер, пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу (контрольная) вошли 48 пациентов, получавших плацебо для местного применения. Основную группу — 2-ю составили 54 больных, которые были пролечены препаратом постеризан.

Из исследования выбыли 8 (7,2%) пациентов из-за неявки на 15-й день по личным причинам или нежелания пациента участвовать в дальнейшем ходе наблюдения.

При исследовании серьезных нежелательных явлений ни у одного пациента не выявлено.

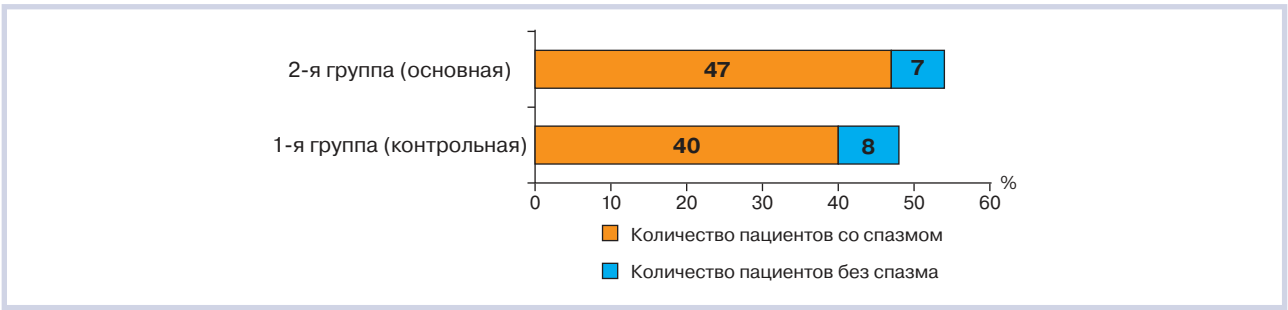

Рис. 1. **Наличие спазма внутреннего сфинктера у пациентов обеих групп.**

Методы оценки каждого пациента основной и контрольной группы включали:

1) профилометрию (на дооперационном этапе);

2) общий и биохимический анализ крови, гемокоагулограмму (на дооперационном этапе);

3) анализ крови на носительство инфекций: RW, ВИЧ, гепатиты В и С (на дооперационном этапе);

4) госпитализацию;

5) рандомизацию с выдачей лечащему врачу препарата (постеризана или плацебо);

6) оперативное лечение (под спиномозговой анестезией) — иссечение анальной трещины с/без пневмодивульсии анального сфинктера;

7) назначение обезболивающих препаратов;

8) цитологическое исследование мазка-отпечатка из области послеоперационной раны до перевязки на 2, 15 и 28-й дни после операции;

9) пальцевое исследование анального канала и раневого дефекта ежедневно при перевязке;

10) выявление возможных послеоперационных осложнений, которые фиксировались в специальной документации;

11) ежедневные перевязки с одним из двух препаратов (постеризана или плацебо);

12) ежедневное заполнение пациентом анкеты 10-балльной ВАШ боли;

13) визуальную оценку заживления раны врачом на 2, 15 и 28-й дни после операции;

14) ежедневную оценку восстановления способности к самообслуживанию по шкале Бартел;

15) оценку качества жизни по шкале QoL SF-36 до операции, на 28-й день после операции;

16) контрольный визит на 28-й день и окончание исследования.

В исследовании принимали участие пациенты с хронической передней или задней анальной трещиной. Лечение проходило в стационаре. Каждому пациенту было выполнено хирургическое лечение. Время продолжительности операции колебалось от 18 до 40 мин (среднее — 23,8±7,7 мин).

Хирургическое лечение анальной трещины с применением контролируемой пневмодивульсии анального сфинктера является современной методикой. Этот малотравматичный способ ликвидации спазма внутреннего сфинктера выполняется с использованием пневмобаллона. Данный вид оперативного вмешательства позволяет эффективно ликвидировать спазм внутреннего сфинктера. Иссечение трещины с пневмодивульсией анального сфинктера значительно снижает число рецидивов заболевания и в тоже время минимизирует риск развития недостаточности анального сфинктера и инвалидизации больных [1].

Сравнительный анализ двух групп пациентов не выявил существенных различий по половому и возрастному составу. Так, в основной и контрольной группах женщин было 36 (67%) и 24 (50%) соответственно. Мужчины основной группы составили 18 (33%) больных, контрольной — 24 (50%) (p>0,05).

Возраст пациентов основной группы колебался от 22 до 69 лет, но в большинстве это были люди работоспособного возраста (средний возраст — 45,8±13,2 года). У больных контрольной группы (от 24 до 72 лет) средний возраст был 43,2±12, 2 года (p>0,05).

Достоверно значимых различий по характеру оперативных вмешательств также выявлено не было. В большинстве случаев у пациентов основной и контрольной групп проводили хирургическое лечение в объеме пневмодивульсии анального сфинктера с иссечением анальных трещин: у 47 (87%) и у 40 (83,3%) соответственно, поскольку, по данным профилометрии, у этих больных был диагностирован спазм внутреннего сфинктера. Иссечение трещин без пневмодивульсии выполнено 7 (13%) пациентам основной и 8 (16,7%) контрольной группы (p>0,05) **(рис. 1)**.

Обе группы пациентов были также сравнимы по лабораторным показателям в предоперационном периоде. У большинства пациентов как основной, так и контрольной группы гемоглобин крови (Hb) был в пределах нормальных значений — у 43 (79,6%) и 36 (75%) соответственно. Легкая степень анемии выявлена у 11 (20,4%) пациентов основной и у 12 (25%) контрольной группы (p>0,05) **(табл. 1)**.

Таблица 1. **Лабораторные исследования у пациентов основной и контрольной групп (показатели гемоглобина)**

Характеристика	1-я группа (контрольная)		2-я группа (основная)	
	пациенты с анемией легкой степени	пациенты с нормальным показателем Hb	пациенты с анемией легкой степени	пациенты с нормальным показателем Hb
Число пациентов	12	36	11	43
Уровень Hb, г/л	117,58±2,68	136,13±9,51	118,91±3,73	133,4±8,4

Таблица 2. **Лабораторные исследования у пациентов основной и контрольной групп (показатели СОЭ)**

Характеристики	1-я группа (контрольная)		2-я группа (основная)	
	есть отклонение СОЭ	нормальный показатель СОЭ	есть отклонение СОЭ	нормальный показатель СОЭ
Число пациентов	6	42	11	43
СОЭ, мм/ч	22,67±7,26	7,38±3,16	21,09±5,75	6,49±3,8

Нормальные показатели СОЭ в основной группе выявлены у 43 (79,6%) больных, а в контрольной — у 42 (87,5%) (p>0,05) **(табл. 2)**.

Применяемые схемы лечения требовали пребывания пациентов в стационаре в среднем около 1 нед. Практически все пациенты, вошедшие в основную и контрольную группы, были прооперированы на следующий день после госпитализации, так как все необходимые обследования проводились еще на амбулаторном этапе, до госпитализации. Общий и послеоперационный койко-день у пациентов основной и контрольной групп статически между собой не отличались **(рис. 2)**.

Таким образом, в каждую группу были включены однородные по основным показателям пациенты.

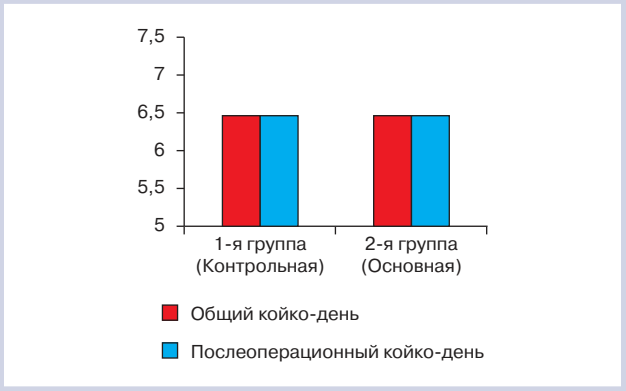

Рис. 2. **Общий и послеоперационный койко-день у пациентов основной и контрольной групп.**

Результаты

Поскольку в послеоперационном периоде применяли стандартную схему обезболивания с назначением нестероидных противовоспалительных препаратов, качество жизни и интенсивность болевого синдрома не имели статистически значимых отклонений в основной и контрольной группах.

Однако данные, полученные при клинической и цитологической оценке течения раневого процесса, существенно отличались у этих двух групп больных.

У пациентов после хирургического лечения анальной трещины с применением контролируемой пневмодивульсии анального сфинктера в значительном числе случаев отмечалась гипертермия больше 37,5 °С, которая сохранялась почти 2 сут. Применение исследуемого препарата постеризан повлияло на течение послеоперационного периода. В контрольной группе гипертермия отмечалась у 83% пациентов, ее длительность в течение 2 сут наблюдалась практически у половины всех пациентов (в 48% случаев). При применении постеризана гипертермия в послеоперационном периоде отмечалась лишь у 56% пациентов, у большинства из них температура стабилизировалась к концу 1-х суток, и только у 8% пациентов сохранялась в течение 2 сут (p<0,05) **(табл. 3)**.

Всем пациентам проводилось цитологическое исследование на 2, 15 и 28-й дни после проведенного хирургического этапа лечения. В группе с применением исследуемого препарата результаты цитологического исследования достоверно лучше, чем в контрольной группе. Так, на 15-й день в основной группе не было ни одного пациента с активным воспалением, в то же время в группе с применением плацебо цитологические признаки активного воспаления сохранялись у 59% пациентов. На 28-й день в основной группе у 63% пациентов наблюдалось заживление раневой поверхности с образованием соединительнотканного рубца, однако в контрольной группе лишь у 2 (4,2%) пациентов была достигнута полная эпителизация раны (p<0,05) **(табл. 4)**.

Необходимо отметить роль исследуемого препарата в процессах заживления раневой поверхности и скорости сокращения послеоперационной раны. В день операции не отмечено статистически значимой разницы между площадью раневой поверхности

Единственное средство от геморроя, работающее вместе с иммунной системой

Постеризан®

Постеризан® содержит Суспензию Культуры Бактерий (СКБ) – инактивированные непатогенные бактерии E.coli, а также продукты их распада и метаболиты.

Постеризан® форте

Постеризан® форте, помимо СКБ, содержит дополнительно гидрокортизон, который, особенно в острых формах, способствует физиологическому антивоспалительному процессу (блокирует высвобождение медиаторов воспаления).

- уникальный механизм действия благодаря корпускулярным компонентам и продуктам обмена веществ E.coli
- стимуляция клеточной иммунной защиты инактивированными бактериями E.coli
- стимуляция регенерации повреждённых тканей
- уменьшение воспаления и зуда
- возможно применение без риска при беременности и лактации

Постеризан® форте – под контролем врача.

Реклама

DR. KADE PHARMA

Таблица 3. **Клиническая оценка течения раневого процесса у больных основной и контрольной групп, абс. (%)**

Характеристика	1-я группа (контрольная)	2-я группа (основная)
Число пациентов без гипертермии	8 (17)	24 (44)
Гипертермия в течение 1 сут	17 (35)	26 (48)
Гипертермия в течение 2 сут	23 (48)	4 (8)

Таблица 4. **Цитологическая оценка течения раневого процесса у больных основной и контрольной группы, абс. (%)**

Показатель	1-я группа (контрольная)	2-я группа (основная)
	2-й день	
Воспаление	48 (100)	54 (100)
	15-й день	
Воспаление	28 (59)	0 (0)
Активная репарация	2 (4)	33 (61)
Умеренная репарация	17 (35)	17 (32)
Стихание воспаления	1 (2)	4 (7)
	28-й день	
Активная репарация	5 (10)	17 (31)
Слабая + умеренная репарация	41(86)	3 (6)
Клетки соединительной ткани, полное заживление	2 (4)	34 (63)

в обеих исследуемых группах (2,09 см^2 в контрольной группе и 2,05 см^2 в основной). При применении постеризана на 15-й день площадь раневой поверхности составила 1,13±0,28 см^2, а в группе плацебо — 1,72±0,47 см^2 (средняя площадь раны в контрольной группе оставалась на 34% больше чем в основной). Эта же тенденция сохранялась и на 28-й день. Показатели соответственно равны 0,50±0,22 см^2 в основной группе и 0,84±0,34 см^2 в контрольной и отличались между собой на 41% (p<0,05) **(рис. 3)**.

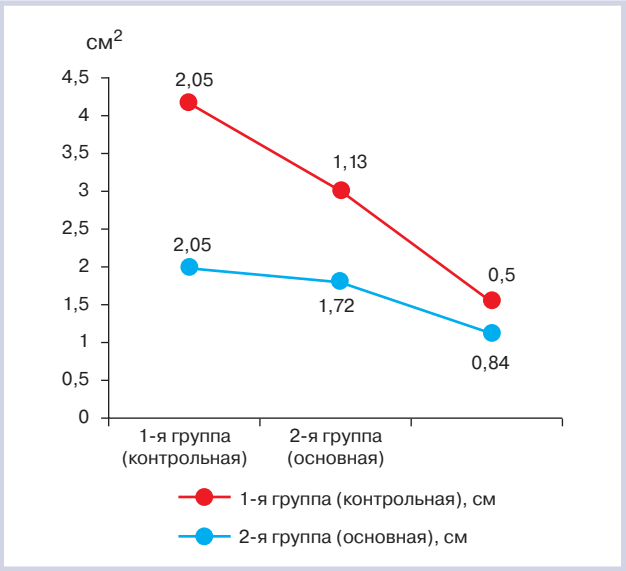

Рис. 3. **Динамика площади заживления операционной раны.**

Безопасность препарата

Следует еще раз подчеркнуть, что в ходе исследования не зарегистрировано ни одного нежелательного явления, возникшего на фоне применения препарата.

Осложнения в позднем послеоперационном периоде

У пациентов основной группы все раны зажили в нормальные сроки — до 45 дней. У пациентов контрольной группы в 5 (10,4%) наблюдениях диагностировано наличие длительно незаживающей раны анального канала, т.е. процесс заживления был более 45 дней после операции (от 46 до 85 дней).

При цитологическом исследовании при обращении по поводу длительно незаживающей раны у этих 5 (10,4%) больных основной группы наблюдалась картина «извращенной» репарации с наличием многоядерных клеток типа инородных тел в мазках-отпечатках из ран, а также хронический воспалительный процесс с большим количеством неизмененных лейкоцитов. Количество лейкоцитов в ранах составляло от 30 до 80 в поле зрения.

У этих больных в отделяемом послеоперационных ран при микробиологическом исследовании определялись различные микроорганизмы. Такие клинически значимые микроорганизмы, как *Proteus mirabilis* (протей), были обнаружены в 2 случаях, *Acinetobacterl woffi* (ацинетобактер) — в 1, *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк) — в 4, *Streptococcus haemolyticus* (гемолитический стрептококк) — в 3 наблюдениях. При количественной оценке у больных с незаживающими ранами эти микроорганизмы превышали 10^5 КОЕ.

У пациентов контрольной группы с длительно незаживающими ранами были выявлены различ-

ные микроорганизмы, в том числе передаваемые половым путем: у 2 больных — трихомонады в сочетании с хламидиями, у 2 — трихомонады в сочетании с цитомегаловирусами. У одного больного была выявлена ассоциация кандиды и гарднереллы.

Всем больным с длительно незаживающими ранами, у которых были обнаружены инфекции, передаваемые половым путем, была назначена соответствующая терапия в зависимости от выделенного возбудителя.

В результате проведенного лечения отмечено выздоровление у всех пациентов с длительно незаживающими ранами.

Выводы

1. Постеризан является безопасным препаратом, так как ни в одном наблюдении не отмечено каких-либо побочных эффектов на фоне его применения.

2. При использовании препарата постеризан значительно снижается уровень и продолжительность гипертермии уже после 2 сут в послеоперационном периоде с 48% у пациентов контрольной до 8% у больных основной группы ($p<0,05$).

3. Отмечается достоверное уменьшение воспалительной раневой реакции уже на 15-й день после операции ($p<0,05$).

4. Происходит ускорение заживления послеоперационной раневой поверхности на 34% на 15-й день после операции и на 41% на 28-й день после операции ($p<0,05$).

5. В группе с плацебо у 5 (10,4%) больных диагностированы длительно незаживающие раны. У пациентов основной группы раны зажили в нормальные сроки (до 45 дней), что возможно связано с использованием препарата постеризан, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филлипс Р.К.С. *Колоректальная хирургия*. 2009:281-286,295-297. [Phillips RKS. *Colorectal surgery*. 2009:281-286,295-297. (In Russ.)].
2. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;1:18-24. [Vinnik YS, Markelova NM, Tyuryumin VS. Modern methods of treatment of purulent wounds. *Siberian medical review*. 2013;1:18-24. (In Russ.)].
3. Липатов В.А. Патогенез раневого процесса и подходы к лечению гнойных ран. *Хирургия*. 2005;10:22-25. [Lipatov VA. Pathogenesis of the wound process and approaches to the treatment of purulent wounds. *Surgery*. 2005;10:22-25. (In Russ.)].
4. Светухин А.М., Амирасланов Ю.А. *Гнойная хирургия: современное состояние проблемы. 50 лекций по хирургии*. Под ред. акад. Савельева В.С. М.: Медиа Медика; 2003:335-344. [Svetukhin AM, Amiraslanov YuA. *Purulent surgery: the current state of the problem. 50 lectures on surgery*. Under the editorship of academician Saveliev BC. M.: Media Medica; 2003:335-344. (In Russ.)].
5. Lewis S Pilcher. *The Treatment of Wounds*. 2015:10-15.
6. Augustin M, Maier K. Psychosomatic aspects of chronic wounds. *Dermatology and Psychosomatics*. 2003;4:5-13.
7. Фролов С.А., Нехрикова С.В., Максимова Л.В., Корнева Т.К., *Колопроктология*. 2008:8. [Frolov SA, Nehrikova SV, Maksimova LV, Korneva TK. *Koloproctology*. 2008:8. (In Russ.)].
8. Багдасарян С.Л. *Хирургическое лечение анальной трещины с пневмодевульсией анального сфинктера:* дисс. канд. мед. наук. М.; 2010. [Bagdasaryan SL. *Surgical treatment of anal fissure with anal sphincter pneumonewuls*. Candidate dissertation. M.; 2010. (In Russ.)].

Поступила 31.05.2017

https://doi.org/10.17116/dokgastro20176266-70

Важность мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с тотальным панкреонекрозом

Проф., д.м.н. А.Б. МОЛИТВОСЛОВОВ[1], проф., д.м.н. А.В. ЮРАСОВ[1, 2], к.м.н. Э.А. ВОЙЧИК[1], Д.Б. ЧУДАЕВ[1], В.С. РАКИНЦЕВ[2]*

[1]НУЗ «Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Цель наблюдения — привлечь внимание к важности мультидисциплинарного подхода к лечению больных тотальным панкреонекрозом, преемственности в курации пациента между хирургами, эндокринологами, гастроэнтерологами, что позволяет добиться не только реконвалесценции, но и сохранения высокого качества жизни. В сообщении представлено описание случая тотального панкреонекроза с благоприятным исходом. При курации пациента осуществлен мультидисциплинарный подход. Успех лечения в равной степени предопределен выбором хирургической тактики и участием врачей эндокринологов, гастроэнтерологов. Хронический калькулезный холецистит требует оперативного лечения в плановом порядке, что обеспечивает эффективную профилактику развития осложненных форм острого панкреатита. Переход к оперативным методам лечения острого панкреатита оправдан только при развитии гнойно-септических осложнений. Операция должная обеспечить минимально достаточную одномоментную секвестрэктомию и дренирование. Лечение пациентов с тотальным панкреонекрозом требует мультидисциплинарного подхода с начала заболевания. Участие специалистов терапевтического профиля не должно ограничиваться консультативной помощью, динамическое наблюдение врачей эндокринологов, гастроэнтерологов и других специалистов также важно, как и хирургов. Стабилизация состояния пациента и купирование острых проявлений панкреонекроза не могут считаться законченными, так как не меньшее значение имеет реабилитация, что позволяет избежать тяжелой инвалидизации. **Заключение.** Положительных результатов можно достичь только при мультидисциплинарном подходе, привлечении специалистов терапевтического профиля не в качестве консультантов, а для динамического наблюдения.

Ключевые слова: тотальный панкреонекроз, мультидисциплинарный подход, открытое оперативное лечение.

The importance of the multidisciplinary approach to the treatment of the patients presenting with total pancreonecrosis

A.B. MOLITVOSLOVOV, A.V. YURASOV, E.A. VOICHIK, D.B. CHUDAEV, V.S. RAKINTSEV

Non-government private medical facility «Russian Research and Clinical Centre» of the «Russian Railways» open joint-stock company, Moscow, Russia; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. The objective of the present study was to demonstrate the possibility and the importance of the multidisciplinary approach to the treatment of the patients presenting with total pancreonecrosis, consistency of its treatment by surgeons, endocrinologists, and gastroenterologists for the achievement of both reconvalescence and the high quality of life. This article describes the case of the treatment of total pancreonecrosis with the favourable outcome obtained by virtue of the multidisciplinary approach. The success of the treatment was equally predetermined by the correct choice of the surgical strategy and the involvement of endocrinologists and gastroenterologists, besides the surgeons. Chronic calculous cholecystitis requires the pre-planned surgical intervention to ensure the efficacious prophylaxis of the development of the complicated forms of acute pancreatitis. The transition to the surgical treatment of acute pancreatitis is justified only in the case of development of pyo-septic complications. The operation must ensure sufficient instantaneous sequestrectomy and drainage. The treatment of the patients presenting with total pancreatitis implies the necessity of the multi-disciplinary approach from the very beginning of the disease. The participation of specialists in the therapeutic disciplines should not be restricted to the counselling assistance; the dynamic observation by endocrinologists, gastroenterologists, and other medical professionals is as important as that by the surgeons. Stabilization of the patient's condition and elimination of acute clinical manifestations do not signify the completion of the treatment of total pancreonecrosis. Equally important is further medical rehabilitation that makes it possible to avoid severe disablement. **Conclusion.** Positive results in the treatment of total pancreonecrosis can be achieved only by the application of the multidisciplinary approach with the involvement of therapists not only for counselling but also for active dynamic observation.

Keywords: total pancreonecrosis, multidisciplinary approach, open surgical interventions.

Вопрос определения тактики лечения пациентов с тотальным панкреонекрозом до сих пор вызывает споры, так как летальность при остром панкреатите тяжелого течения остается стабильно высокой, достигая 80% [1—4]. Даже при успешном хирургическом лечении частота инвалидизации достигает 53—73% [5].

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: vsrakintsev@gmail.com

Цель работы — показать важность мультидисциплинарного подхода при лечении больных с тотальным панкреонекрозом, преемственности в курации пациента между хирургами, эндокринологами, гастроэнтерологами, что позволяет добиться не только выздоровления, но и сохранения высокого качества жизни.

Клинический случай

Пациентка *Ж.*, 55 лет, заболела остро, когда после погрешности в диете (жирная пища) появились постоянные интенсивные боли в эпигастрии. Женщина самостоятельно принимала НПВС с незначительным анальгезирующим эффектом. На следующие сутки от начала заболевания появились тошнота, многократная рвота, не приносящая облегчения, в связи с чем пациентка обратилась за медицинской помощью. Бригадой скорой помощи она была госпитализирована с диагнозом «острый панкреатит» в центральную районную больницу по месту жительства, где проводилась консервативная (инфузионная, спазмолитическая) терапия. На фоне лечения в состоянии больной была отмечена отрицательная динамика. На 10-е сутки от начала заболевания в тяжелом состоянии женщина была переведена в Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги».

Пациентка предъявляла жалобы на боли опоясывающего характера высокой интенсивности в эпигастрии, иррадиирующие в спину, тошноту, слабость, сухость, горечь во рту. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, сухие, теплые; температура тела до 38 °С. Отмечалась незначительная пастозность голеней и стоп. Перкуторно в проекции нижней доли левого легкого определено притупление. Дыхание аускультативно ослаблено в нижних отделах слева, хрипов нет. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот несколько вздут, симметричный, участвует в акте дыхания; при пальпации мягкий во всех отделах, болезненный в эпигастрии и подреберьях. В эпи- и мезогастрии пальпировался болезненный инфильтрат размером 10—12 см. Симптомы Воскресенского, Мэйо—Робсона положительные. Больная была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии, где ей с первых суток пребывания в стационаре проводилась комплексная корригирующая терапия: инфузионная, антисекреторная, антибактериальная, противовоспалительная, анальгезирующая (эпидуральная анестезия); были обеспечены функциональный покой поджелудочной железы и нутритивная поддержка (зондовое энтеральное питание).

В анализе крови (при поступлении): лейкоцитоз $20{,}8 \cdot 10^9$/л со сдвигом к юным формам (палочкоядерные нейтрофилы 16%), скорость оседания эритроцитов 70 мм/ч, тромбоцитоз $558 \cdot 10^9$/л, гипергликемия до 30 ммоль/л (указаний на сахарный диабет в анамнезе нет), аланинаминотрансфераза 47 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 59 Ед/л, имеются электролитные нарушения (хлор 90 ммоль/л, калий 3 ммоль/л, натрий 137 ммоль/л), гипопротеинемия 57 г/л, α-амилаза и ее панкреатическая фракция в норме, уровень прокальцитонина 0,434 нг/мл.

По данным УЗИ: признаки тотального панкреонекроза; отек ретропанкреатической и паранефральной клетчатки с обеих сторон; выпот в сальниковую сумку (расширена до 5 мм) и брюшную полость (200—300 мл); хронический калькулезный холецистит (полость на 90% заполнена конкрементами); правосторонний гидроторакс (200 мл). В 1-е сутки пребывания в стационаре выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной и брюшной полости, малого таза с внутривенным болюсным контрастированием: отмечены признаки двустороннего гидроторакса с наличием компрессионного ателектаза нижней доли левого легкого; тотальный некроз паренхимы поджелудочной железы, ретроперитонеонекроз, выпот в брюшную полость; поджелудочная железа представлена жидкостным мешком овоидной формы, размером в области головки 41,7 мм, тела 47,3 мм, хвоста 50,8 мм, ацинарная ткань практически не определяется (кроме участка в области крючка размером 25,7×16,7 мм); воспалительная инфильтрация распространялись на парапанкреатическую, ретродуоденальную, паралиенальную клетчатку и клетчатку брыжейки поперечной ободочной кишки, большой и малый сальник, паранефрий слева, левосторонний параколон вплоть до крыла подвздошной кости **(рис. 1)**.

Диагностирован острый панкреатит тяжелого течения, тотальный стерильный панкреонекроз, распространенный глубокий ретроперитонеонекроз, оментобурсит, левосторонний гидроторакс; острый панкреатогенный сахарный диабет. Риск летальности по шкале Ranson составил 4 балла, что соответствует вероятности смерти 15—20%. Компьютерно-томографический индекс тяжести (CTSI) составил 10 баллов, что соответствует, по разным данным, вероятности летального исхода до 85% и всегда осложненному течению; также был выявлен крайне высокий риск развития «тяжелых» осложнений — более 80% (сепсис, аррозивное кровотечение, забрюшинная флегмона и т.д.) [6]; по индексу SOFA — 3 балла, летальность менее 10%, Apache II — 11 баллов, риск смерти — 12,9%.

В отделении реанимации пациентка провела 6 сут. Необходимо сделать акцент на проводимую нутритивную поддержку и контроль уровня гликемии. На фоне зондового энтерального питания гото-

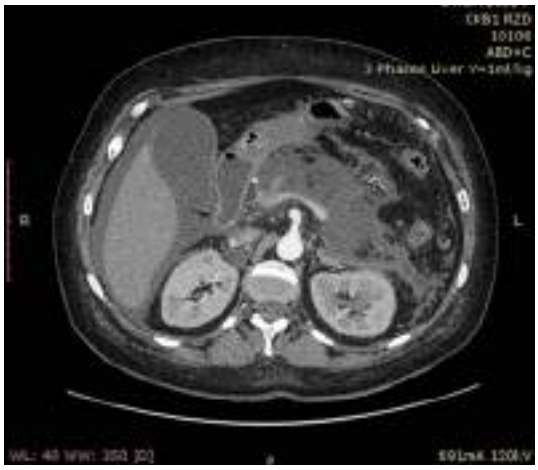

Рис. 1. **Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным болюсным усилением, артериальная фаза. Выполнена на 10-е сутки от начала заболевания.**

выми энергетическими смесями перфузионно внутривенно вводился человеческий генно-инженерный инсулин короткого действия (актрапид) под контролем уровня глюкозы крови каждые 3 ч, что позволило поддерживать постоянные показатели гликемии в рамках целевых значений. После улучшения и стабилизации состояния переведена для продолжения лечения в хирургическое отделение.

Курс антибактериальной терапии завершен на 10-е сутки пребывания в стационаре. Начато самостоятельное энтеральное питание готовыми энергетическими смесями. На данном этапе под контролем эндокринолога проводилась интенсифицированная инсулинотерапия (в режиме базис-болюс): генно-инженерный человеческий инсулин короткого действия (актрапид) и инсулин промежуточного действия (НПХ). Отмечалась лабильность уровня гликемии, что было ожидаемо и связано со спецификой метаболизма питательных смесей с высоким содержанием эмульгированных жиров.

После перевода на полноценное энтеральное питание (диета №5/9 по Певзнеру) была достигнута стабильная компенсация сахарного диабета. Пациентку обучили принципам питания и самоконтроля глюкозы крови. Клинически было отмечено практически полное регрессирование инфильтрата, жалоб, по объективным данным также наблюдалась положительная динамика: на МСКТ было отмечено сокращение зон ретроперитонеонекроза, разрешение оментобурсита, гидроторакса, ателектаза.

На 30-е сутки от начала заболевания отмечен резкий скачок температуры тела до 39 °С. Была назначена антибактериальная, противовоспалительная терапия без должного эффекта. На 32-е сутки от начала заболевания лейкоцитоз достиг $20{,}1 \cdot 10^9$/л, палочкоядерные нейтрофилы составили 26%, уровень прокальцитонина — 1,22 нг/мл, было принято решение о необходимости оперативного лечения в экстренном порядке. Интраоперационно выявлена тотальная секвестрация ткани поджелудочной железы. Выполнена операция: лапаротомия, секвестрэктомия, дренирование ложи удаленной поджелудочной железы, санация дренирования брюшной полости **(рис. 2)**. Течение раннего послеоперационного периода (2-е сутки) осложнилось острой язвой и перфорацией двенадцатиперстной кишки. Выполнена релапаротомия, отключение двенадцатиперстной кишки с наложением гастроэнтероанастомоза на петле по Брауну, холецистэктомия, дренирование холедоха по Пиковскому, санация и дренирование брюшной полости.

На 4-е сутки после оперативного вмешательства больная переведена в хирургическое отделение. Дальнейшее течение заболевания гладкое, с ежедневной санацией и контролем дренажей. В послеоперационном периоде велось динамическое наблюдением не только хирургом, но и врачами: эндокринологом, гастроэнтерологом, что обеспечило компенсацию эндо- и экзокринной функций поджелудочной железы. Дренаж холедоха удален на 19-е сутки после операции ввиду отсутствия отделяемого по нему и адекватного пассажа желчи по пищеварительному тракту. Последний дренаж из области ложа поджелудочной железы удален на 63-е сутки после первой операции (95-е сутки от начала заболевания).

После завершения хирургического этапа пациентка выписана из стационара под наблюдение эндокринолога и гастроэнтеролога. На амбулаторном этапе в связи с погрешностью инсулинотерапии (прекратила инъекции базального инсулина НПХ)

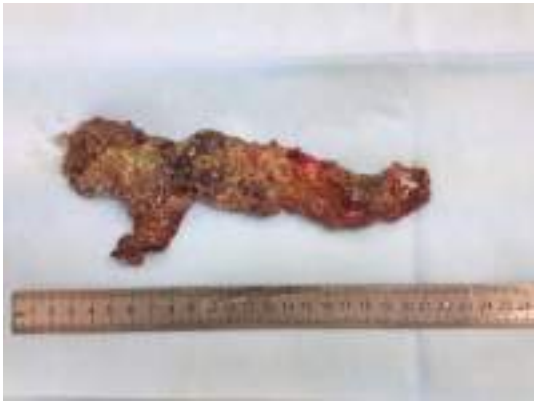

Рис. 2. **Интраоперационная фотография удаленной секвестрированной поджелудочной железы.**

развилась декомпенсация сахарного диабета (колебания глюкозы крови от 4,4 до 30 ммоль/л, гликированный гемоглобин 8,83%).

Госпитализирована в эндокринологическое отделение Научного клинического центра ОАО «Российские железные дороги». Проведена оценка экзокринной (непереваренные мышечные волокна, мыла в кале) и эндокринной (С-пептид 0,5 нг/мл, референсные значения 0,8—4,2 нг/мл) функций поджелудочной железы, что позволило объективно судить об абсолютном дефиците инсулина и недостаточности панкреатических ферментов. Первым этапом была выработана приверженность к лечению и самостоятельному управлению сахарным диабетом, для этого пациентка прошла обучение в школе диабета. В данной ситуации, при практически полном отсутствии эндогенной секреции инсулина, наиболее рациональной схемой инсулинотерапии представлялось применение в качестве базиса инсулинового аналога сверхдлительного действия (42 ч) деглудек («Тресиба») с низким риском гипогликемий. Вторым компонентом — инсулиновые аналоги ультракороткого действия аспарт («НовоРапид»). Но кроме эффективности схемы лечения важна ее доступность. Поэтому совместно с пациенткой в качестве базального был выбран генно-инженерный инсулин-изофан (НПХ), а в качестве болюсного — человеческий генно-инженерный инсулин актрапид. Разработан индивидуальный план питания. Подобрана схема приема ферментных препаратов. В результате лечения достигнута компенсация сахарного диабета: колебания гликемии в течение дня от 4,9 до 7,3 ммоль/л, без эпизодов гипогликемии, нормализация стула, стабильная масса тела (индекс массы тела 27,5 кг/м^2), улучшение общего самочувствия.

Обсуждение

Оправданность выбора консервативной тактики лечения в раннюю фазу асептической секвестрации (IA, IB) подтверждена многократными исследованиями [7, 8]. Существуют диаметрально противоположные мнения по отношению к назначению противомикробных препаратов в данной стадии заболевания [7, 8]. Мы считаем, что противомикробные средства — необходимые компоненты консервативной терапии тотального панкреонекроза. Данное наблюдение показывает, что при столь распространенном поражении антибактериальная терапия позволяет отсрочить развитие гнойно-септических осложнений, а значит и инвазивные методы лечения. Чем позднее требовалось перейти к оперативным методам, тем выше была вероятность благоприятного исхода заболевания [7].

Переход к инвазивным методам лечения (открытая дренирующая операция) оправдан только при развитии септических осложнений. Выбор хирургической тактики подтверждают российские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого панкреатита (2014 г.), а также в крупных исследованиях [7—9].

Спектр показаний к малоинвазивным вмешательствам значительно расширился [2, 3, 7, 8]. Распространенность процесса не является абсолютным критерием перехода к открытой некрсеквестрэктомии. В приведенном наблюдении фактором, который определил выбор хирургической тактики, был размер секвестров (18×4×3 см) [1, 10].

Особенность оперативного пособия у пациентов с данной нозологической формой является минимально необходимый объем оперативного вмешательства: предельно щадящая секвестрэктомия и адекватное дренирование. Дренирование осуществлялось 2-канальными силиконовыми трубками диаметром 8 мм с последующим постоянным промыванием и контролем проходимости. Адекватные первичные санация и дренирование позволили избежать санационных релапаротомий. Удаление дренажей должно быть постепенным после прекращения поступления отделяемого [1, 9, 10].

Участие специалистов различных профилей абсолютно необходимо в лечении и реабилитации пациентов с тотальным панкреонекрозом. Длительная декомпенсация эндокринной функции поджелудочной железы ведет к развитию устойчивого к терапии осложненного сахарного диабета. Стабильная компенсация эндокринной недостаточности поджелудочной железы возможна только при постоянной курации эндокринолога. Коррекция экзокринной недостаточности требует постоянного участия в лечении гастроэнтеролога, действия которого направлены на подбор индивидуальной диеты, схемы ферментативной терапии. Не менее важная задача стоит перед врачами-физиотерапевтами. Пациенты, перенесшие тотальный панкреонекроз, истощены и ослаблены длительной гиподинамией. Планомерная кинезитерапия позволяет избежать присоединения патологии легких, стимулирует нормальное функционирование пищеварительной системы. Мультидисциплинарный подход позволяет избежать развития декомпенсации синдромов эндокринной и экзокринной недостаточности и добиться сохранения приемлемого качества жизни [5].

Выводы

1. Хронический калькулезный холецистит требует оперативного лечения в плановом порядке, что обеспечивает эффективную профилактику развития осложненных форм острого панкреатита.

2. Переход к оперативным методам лечения острого панкреатита оправдан только при развитии гнойно-септических осложнений. Операция должная обеспечить минимально достаточную одномоментную секвестрэктомию и дренирование.

3. Лечение пациентов с тотальным панкреонекрозом требует мультидисциплинарного подхода с начала заболевания. Привлечение специалистов терапевтического профиля не должно ограничиваться консультативной помощью. Активное участие в лечении эндокринологов, гастроэнтерологов, физиотерапевтов не менее важно, чем хирургов.

4. Решение только хирургических проблем не может считаться окончательной целью при ведении таких больных. Не меньшее значение имеет реабилитация (подбор индивидуальной диеты, схемы инсулинотерапии, ферментов), что позволяет избежать тяжелой инвалидизации.

Прогноз при лечении больных с деструктивным панкреатитом всегда сложный. Добиться успеха не только с хирургической точки зрения, но и в отношении полноценной реабилитации больного можно только с привлечением к лечению гастроэнтерологов, эндокринологов, физиотерапевтов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. *Панкреонекрозы*. М.: МИА; 2008:36-48,190-200. [Savel'ev VS, Filimonov MI, Burnevich SZ. *Pankreonekrozy*. M.: MIA; 2008:36-48,190-200. (In Russ.)].
2. Кашевкин С.А. Оценка степени тяжести состояния пациентов и эффективности различных методов лечения при субтотально-тотальном панкреонекрозе. *Новости хирургии*. 2012;20(2):14-19. [Kashevkin SA. Estimation of state severity degree of patients and of efficacy of various treatment methods at subtotal-total pancreatonecrosis. *Novosti khirurgii*. 2012;20(2):14-19. (In Russ.)].
3. Дурлештер В.М., Андреев А.В., Кузнецов Ю.С., Габриэль С.А., Гончаренко С.И. Применение малоинвазивных хирургических вмешательств при лечении деструктивного панкреатита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;3(138):62-66. [Durleshter VM, Andreev AV, Kuznetsov YuS, Gabriel' SA, Goncharenko SI. Application of low-invazive surgical interventions in the treatment of acute destructive pancreatitis. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2013;3(138):62-66. (In Russ.)].
4. Tao H-Q, Zhang J-X, Zou S-C. Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: Experience from a medical center in China. *World Journal of Gastroenterology*. 2004;10(6):919-921. https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i6.919
5. Umapathy C, Raina A, Saligram S, Papachristou G, Rabinovitz M, Chennat J, Zeh H, Zureikat A, Hogg M, Schraut W, Lee K, Saul M, Whitcomb D, Slivka A, Yadav D. 591b Natural History After Acute Necrotizing Pancreatitis (NP): A Large U.S. Tertiary Care Experience. *Gastroenterology*. 2015);148(4): S-113-S-114. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(15)30390-5
6. Raghuwanshi S. CT Evaluation of Acute Pancreatitis and its Prognostic Correlation with CT Severity Index. *Journal of clinical and diagnostic research [Internet]*. 2016. http://doi.org/10.7860/jcdr/2016/19849.7934
7. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4):e1-e15. https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063
8. Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences [Internet]*. 2015;22(6):433-445. http://doi.org/10.1002/jhbp.260
9. Зайнутдинов А.М., Малков И.С. Сравнительная характеристика различных хирургических подходов в лечении острого деструктивного панкреатита. *Практическая медицина*. 2014;5(81):54-57. [Zainutdinov AM, Malkov IS. The comparative characteristic of various surgical approaches in treatment acute destructive pancreatitis. *Parkticheskaya meditsina*. 2014;5(81):54-57. (In Russ.)].
10. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., Гришин А.А. *Диагностика и лечение острого панкреатита*. ВИДАР; 2013:236-242,255-282. [Ermolov A, Ivanov P, Blagovestnov D, Grishin A, Andreev V. Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita. VIDAR; 2013:236-242,255-282 (In Russ.)].

Поступила 03.07.2017

Уважаемые читатели!
Мы рады сообщить, что теперь у вас появилась возможность оформить подписку на электронные версии журналов (в формате PDF) на сайте издательства «Медиа Сфера» в разделе «Интернет-магазин».

www.mediasphera.ru

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА – отличная возможность для жителей России и стран СНГ получать оперативный доступ к свежим номерам журналов.

ОТДЕЛ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ПОДПИСКИ : (495) 482-5336; zakaz@mediasphera.ru

https://doi.org/10.17116/dokgastro20176272-77

Этапное комбинированное эндоскопическое лечение пациента с гигантскими инфицированными псевдокистами поджелудочной железы с секвестрами

К.м.н., доц. В.В. БЕДИН[1, 2], асп. В.Ю. ВЕНГЕРОВ[1, 2], д.м.н., проф. А.М. НЕЧИПАЙ[1, 2], д.м.н., проф. И.Ю. КОРЖЕВА[1, 2]*, врач Д.Ю. КОМИССАРОВ[1]

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва, Россия; [2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Описан редкий клинический случай успешного хирургического лечения 29-летнего пациента с гигантской псевдокистой поджелудочной железы (ПЖ), осложненной инфицированием полости с наличием в ней крупных секвестров. Представлена методика эндоскопического этапного внутрипросветного дренирования, санации и секвестрэктомии из двух сообщающихся полостей одной гигантской псевдокисты. **Обсуждение.** Хронический панкреатит является распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта. Частым осложнением хронического панкреатита являются псевдокисты ПЖ, в лечении которых широко применяют лапаротомный дренирующий способ. В настоящее время, согласно рекомендациям Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), эндоскопический способ лечения псевдокист ПЖ имеет ограничения, не позволяющие применять его повсеместно. Кроме этого, на сегодняшний день в литературе не описаны возможности эндоскопического лечения гигантских инфицированных псевдокист ПЖ с секвестрами. **Вывод.** Применение этапных эндоскопических методов лечения гигантских инфицированных псевдокист ПЖ с секвестрами может служить альтернативой традиционным хирургическим способам лечения данной патологии.

Ключевые слова: псевдокисты, поджелудочная железа, эндоскопия, лечение.

The staged combined endoscopic treatment of a patient presenting with giant infected pancreatic pseudocysts with sequestration

V.V. BEDIN[1, 2], V.YU. VENGEROV[1, 2], A.M. NECHIPAJ[1, 2], I.YU. KORZHEVA[1, 2], D.YU. KOMISSAROV[1]

[1]State budgetary healthcare facility «S.P. Botkin City Clinical Hospital», Moscow, Russia; [2]Federal state budgetary educational institution of additional professional education «Russian Medical Academy of Continuous professional Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

This article describes a rare clinical case of the successful surgical treatment of a 29 year-old patient V. presenting with a giant infected pancreatic pseudocysts (PC) complicated by the infection of the pancreatic cavity and the presence of large sequesters inside it. The method employed for the staged endoscopic internal drainage, sanation, and sequestrectomy from the two intercommunicating cavities of a single giant pseudocyst. **Discussion.** Chronic pancreatitis is a widespread pathological condition of the gastrointestinal tract. It is not infrequently complicated by pancreatic cysts that are usually treated by means of surgical laparotomy with intraoperative drainage. The current recommendations of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy IESGE) impose limitations on the application of the endoscopic treatment of pancreatic cysts that do not allow this technique to be used on an universal basis. Moreover, the available literature contains no publications concerning the possibility of using the laparoscopic treatment of giant infected pancreatic pseudocysts with sequestration. **Conclusion.** The application of the staged endoscopic techniques for the treatment of giant infected pancreatic pseudocysts with sequestration provides an alternative to the traditional surgical intervention for the management of this pathology.

Keywords: pseudocysts, pancreas, endoscopy, treatment.

Хронический панкреатит (ХП) — часто встречающаяся болезнь органов желудочно-кишечного тракта. В России заболеваемость ХП составляет 27—50 случаев на 100 тыс. населения в год, причем в 80% наблюдений причиной его развития служит алкоголь. Чаще всего ХП страдают мужчины в возрасте от 25 до 50 лет [1, 2]. В 20—40% случаев хронический панкреатит осложняется псевдокистами ПЖ [3]. В 70—80% наблюдений причиной развития псевдокист является перенесенный деструктивный панкреатит [4]. В 15—40% случаев псевдокисты ПЖ осложняются [3, 4]: 1) инфицированием; 2) нарушением проходимости внепеченочных желчевыводящих протоков и двенадцатиперстной кишки на фоне их экстраорганной компрессии; 3) прорывом содержимого в свободную брюшную полость; 4) тром-

© Коллектив авторов, 2017

*e-mai: korg-2@yandex.ru

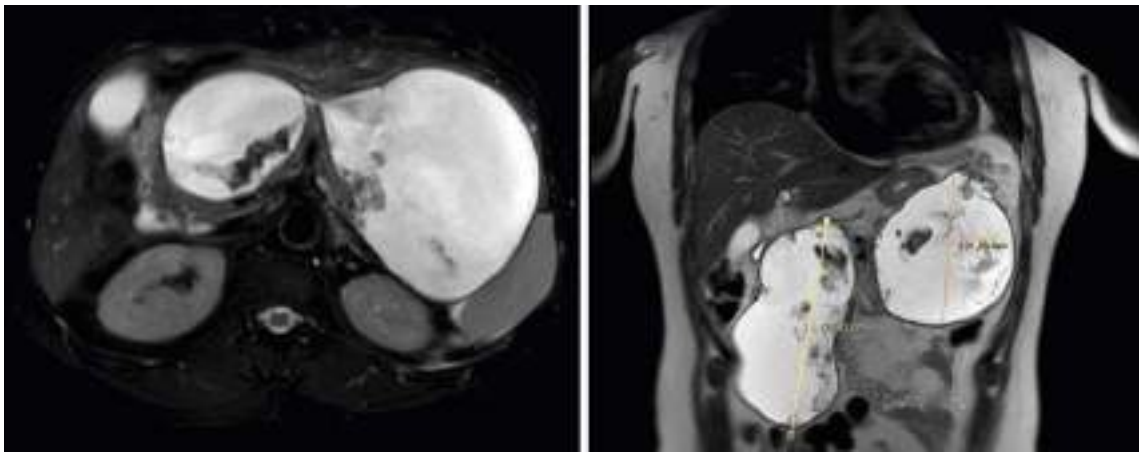

Рис. 1. **Псевдокисты поджелудочной железы с секвестрами (магнитно-резонансная томограмма брюшной полости).**

бозом селезеночной или портальной вен; 5) образованием псевдоаневризмы селезеночной артерии; 6) кровоизлиянием в просвет псевдокист.

В настоящее время для лечении пациентов с псевдокистами ПЖ применяют различные виды оперативного вмешательства: лапаротомные, лапароскопические (резекционные или дренирующие способы) и мини-инвазивные, в частности пункционно-дренирующий способ (ПДС) с наведением при ультрасонографии или компьютерной томографии (КТ) и эндоскопическое формирование цистогастро-/цистодуоденоанастомоза (ЦГА/ЦДА) под контролем эндосонографии [5, 6].

Тем не менее, несмотря на разнообразие современных методик, остается нерешенным и спорным вопрос о виде и объеме хирургического вмешательства в лечении псевдокист ПЖ, осложненных инфицированием и наличием секвестров в полости кисты [7—9].

Материал и методы

Пациент *В.*, 29 лет, в феврале 2017 г. перенес тотальный острый деструктивный панкреатит с формированием единичных жидкостных скоплений без признаков инфицирования. На фоне проведенной консервативной терапии в хирургическом отделении одной из клиник отмечена положительная динамика. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

В начале июня 2017 г. (через 14 нед после выписки) обратился в ГКБ им. С.П. Боткина с жалобами на выраженный болевой синдром в верхних отделах живота. За 2 нед до госпитализации в течение 5 дней отмечалась гипертермия до 38 °С. На фоне назначенных терапевтом антибиотиков (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение 8 дней) температура нормализовалась, но болевой синдром сохранялся. На амбулаторном этапе, по данным КТ, диагностированы гигантские жидкостные скопления брюшной полости.

При обследовании в условиях хирургического стационара, по данным транскутанного УЗИ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) **(рис. 1)** и КТ с контрастированием **(рис. 2)** брюшной полости в эпи- и мезогастрии было выявлено гигантское жидкостное скопление, состоящее из двух камер суммарным объемом 1500 мл, занимающее весь верхний этаж брюшной полости и распространяющееся по забрюшинному пространству до нижнего полюса правой почки. Содержимое гигантской кисты гетерогенное за счет взвеси и секвестров в просвете. Визуализация ПЖ фрагментарная, контуры неровные четкие, эхогенность повышенная. Панкреатический проток не расширен. Достоверной информации о наличии сообщения между полостями жидкостных скоплений, а также связи с главным панкреатическим протоком не получено.

В лабораторных показателях отмечен незначительный лейкоцитоз (лейкоциты $10{,}65 \cdot 10^9$/л без сдвига формулы). Существенных отклонений от нормы других анализов не отмечалось: эритроциты $4{,}59 \cdot 10^9$/л, гемоглобин 119 г/л, тромбоциты $234 \cdot 10^{12}$/л, альфа-амилаза крови 77 Ед/л. Значимой сопутствующей патологии со стороны других органов и систем у больного не выявлено.

Для определения возможности эндоскопического дренирования гигантской псевдокисты пациенту была выполнена эндоскопическая ультрасонография, по данным которой в проекции головки-хвоста ПЖ определись два крупных жидкостных коллектора с ровными четкими контурами размерами 170×130 и 120×180 мм. Оба жидкостных скопления имели четкие границы, были правильной оваль-

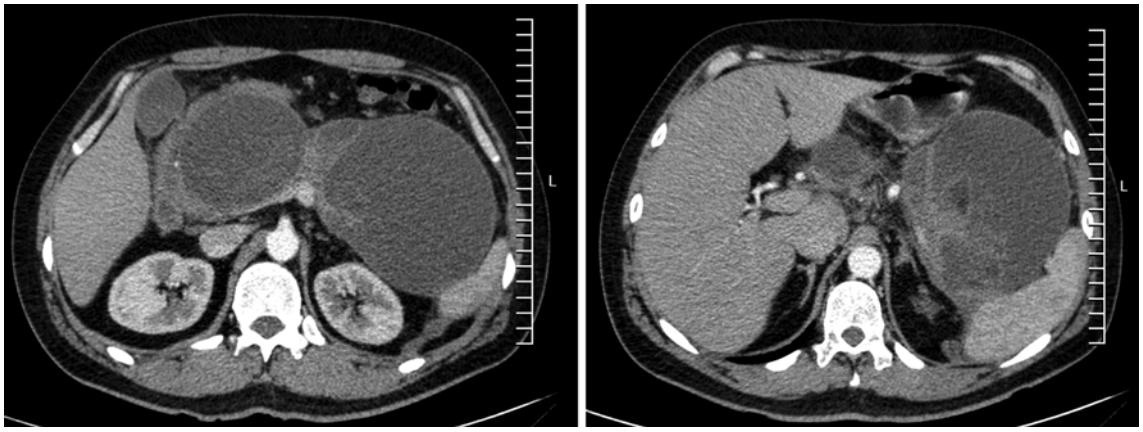

Рис. 2. **Псевдокисты поджелудочной железы с секвестрами (компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием).**

ной и округлой формы с гиперэхогенной капсулой толщиной до 3 мм и содержали значительное количество гиперэхогенного содержимого с неровными контурами — секвестры. ПЖ просматривалась фрагментарно, контуры ее четкие и неровные, структура диффузно неоднородная, сниженной эхогенности, панкреатический проток в доступных участках не визуализировался **(рис. 3)**.

Расширенным хирургическим консилиумом было принято решение о комбинированном эндоскопическом лечении в объеме двухэтапного последовательного внутреннего дренирования гигантской псевдокисты ПЖ самораскрывающимся нитиноловым эндопротезом с широким диаметром (14 мм), дополненного цистоназальным дренированием с транслюминальной некрсеквестрэктомией.

02.06.2017 выполнена эндоскопическая ультрасонография (ЭУС)-рентгенассистированная цистогастростомия (ЦГС) в области головки ПЖ покрытым нитиноловым эндопротезом.

Протокол операции. Под эндоскопическим и ЭУС-контролем выполнена коагуляционная пункция раннее описанного жидкостного скопления (проксимального) в области головки ПЖ. Стенка жидкостного скопления плотная. Пунктат серозный, мутный, грязно-желтого цвета с хлопьями. Взят на посев, цитологическое и биохимическое исследования (эвакуировано 80,0 мл). Под рентгенологическим контролем в просвет жидкостного скопления введен контраст. При рентгеноскопии полость жидкостного скопления с четкими, неровными контурами за счет пристеночных наложений, просвет контрастируется неоднородно за счет секвестров. Размер 25×12×15 см. Видимого сообщения с главным панкреатическим протоком не определяется.

Рис. 3. **Эндоскопическая ультрасонограмма (псевдокиста с секвестром).**

По каналу цистотома в полость кисты введен нитиноловый проводник, по которому под рентгеноскопическим и ЭУС-контролем установлен нитиноловый покрытый эндопротез MITech Hanarostent 1,4×3 см. После раскрытия стента в просвет желудка одномоментно эвакуировано до 1000 мл гнойного содержимого **(рис. 4)**.

При контрольной рентгеноскопии отмечено некоторое уменьшение полости кисты, затеки контрастного вещества не визуализировались; раскрытие стента удовлетворительное (до 70%), талия расположена по центру эндопротеза. Под эндоскопическим и рентгенологическим контролем через

Рис. 4. **Вид со стороны желудка установленного в инфицированную кисту нитинолового эндопротеза.**

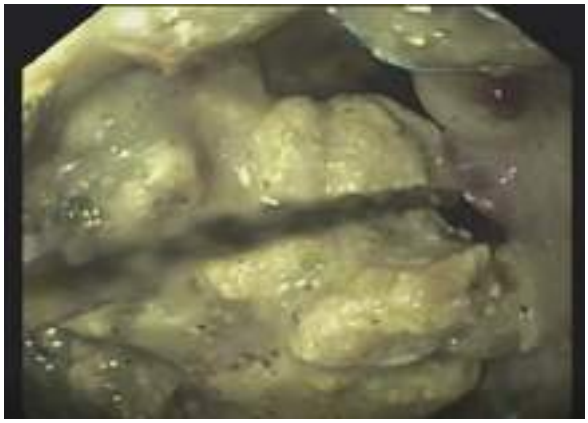

Рис. 5. **Эндоскопическая транслюминальная некрсеквестрэктомия из полости псевдокисты.**

стент в просвет кисты по нитиноловому проводнику установлен в области дистального полюса жидкостного скопления дренаж типа «Pig-tail» 14 Fr. Дренаж выведен трансназально.

При лабораторном исследовании содержимого кисты получены следующие результаты: уровень α-амилазы составил 12 680 Ед/л. При цитологическом исследовании: клеточный материал скудный, определено небольшое количество бесструктурных масс, единичные эритроциты, клетки плоского эпителия. Основными клеточными элементами являлись нейтрофилы. При бактериологическом анализе полученного отделяемого отмечалось преобладание *Escherichia coli* в количестве 10^8 КОЕ/мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В динамике в течение 2 нед больному выполнены четыре программированных этапных транслюминальных ревизии полости дренированного жидкостного скопления через установленные нитиноловые стенты с этапной некрсеквестрэктомией. В промежутках между ревизиями проводились промывания цистоназального дренажа антисептиками ежедневно 4 раза в сутки **(рис. 5)** на фоне антибактериальной (IV поколение цефалоспоринов), антисекреторной и заместительной ферментной терапии. По результатам транслюминальных ревизий удалось достичь полной санации полости кисты и значительного уменьшения полости кисты до внутреннего края нитинолового стента.

По данным контрольных обследований (УЗИ, КТ), дренированная часть гигантской псевдокисты в головке ПЖ значительно уменьшилась в размерах, но сохранялась вторая недренируемая полость в хвосте ПЖ. Клиническая ситуация была повторно обсуждена на консилиуме, было принято решение заменить установленный ранее саморасширяющийся металлический стент на два пластиковых типа «Double Pigtail» 12 Fr, одномоментно эндоскопическим нитиноловым эндопротезом MITech Hanarostent 1,4×3 см дренировать вторую полость псевдокисты, локализованную в хвосте ПЖ, с установкой для санации в дренированную полость цистоназального зонда. Операция была выполнена 16.06.2017. Послеоперационный период протекал гладко. В течение 10 дней больному трижды проводились этапные программированные ревизии с некрсеквестрэктомиями и промыванием полости кисты между ревизиями через трансназальный дренаж до полного удаления секвестров и санации псевдокисты. Болевой и интоксикационный синдромы купировались полностью. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное динамическое наблюдение.

По данным контрольной КТ органов брюшной полости через 4 нед, в области головки ПЖ полость кисты отсутствует, в области хвоста псевдокиста ПЖ значительно «спалась» до внутреннего края нитинолового стента **(рис. 6)**.

После контрольной КТ через 5 нед после повторного дренирования кисты нитиноловый и пластиковые стенты кист удалены эндоскопически в амбулаторных условиях.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением на заместительной пероральной полиферментной и противоязвенной терапии (ингибиторы протонной помпы). Планируются контрольные КТ органов брюшной полости и магнитно-резонансная холецисто-холангио-панкреатография через 3 мес.

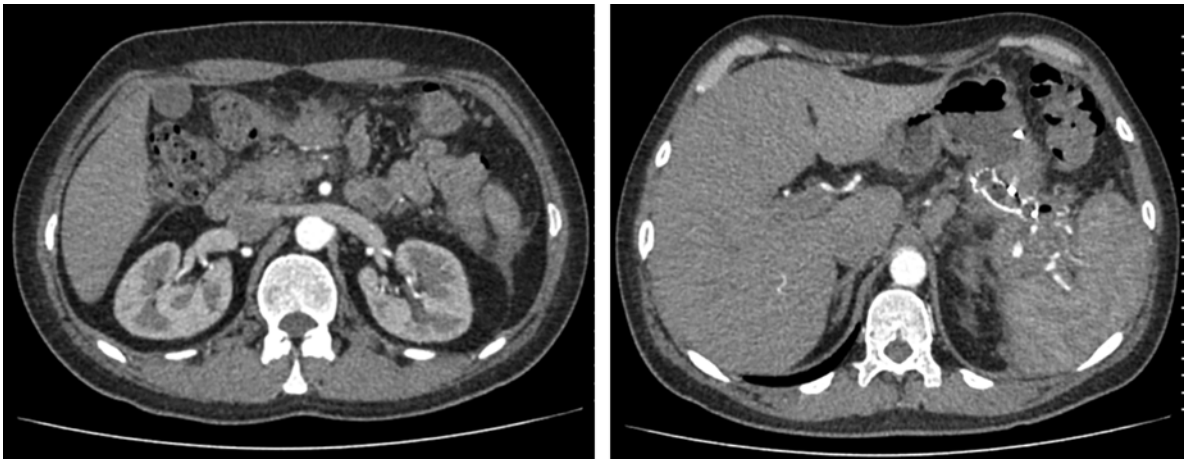

Рис. 6. **Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным усилением (после лечения).**

Обсуждение

Наиболее актуальным методом лечения больных с псевдокистами ПЖ на сегодняшний день является хирургический, который заключается в формировании цистопанкреатоеюноанастомоза, цистоеюноанастомоза на выключенной петле тонкой кишки по Ру. Показатель смертности при хирургическом лечении составляет от 1—5%, частота осложнений — 10—30% [5, 6].

При хирургическом лечении гигантских инфицированных псевдокист главная цель — санация и дренирование потенциального абсцесса. Традиционный хирургический подход сопряжен со значительными рисками послеоперационных осложнений, требует интенсивной терапии и длительного пребывания в стационаре. Другим хирургическим подходом к лечению данной категории пациентов является наружное дренирование под УЗ- или КТ-наведением [9, 10]. Однако использование наружного дренирования также сопряжено с риском ряда тяжелых осложнений, таких как развитие наружных панкреатических свищей, кровотечение, вторичное инфицирование полости кисты, перитонит, что всегда требует дополнительных методов коррекции (*эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии*, стентирования панкреатического протока, лапаротомии и т.д.).

Оптимальным, на наш взгляд, является внутреннее дренирование, цель которого — формирование соустья между псевдокистой и просветом желудка/двенадцатиперстной кишки для обеспечения оттока патологического содержимого и, возможно, формирования внутреннего свища при связи кисты с главным панкретатическим протоком. При этом наличие или отсутствие связи дренированной псевдокисты с панкреатическим протоком не имеет принципиального значения, так как формируется дополнительный физиологический путь оттока панкреатического секрета напрямую в желудочно-кишечный тракт [9].

Данный вид вмешательства достаточно широко используют в нашей стране и за рубежом для дренирования неосложненных псевдокист ПЖ эндоскопическим доступом под ультрасонографическим контролем. Ограничением для эндоскопического метода создания внутреннего соустья между полостью псевдокисты и желудком/двенадцатиперстной кишкой являются наличие секвестров, отсутствие доступа для эндоскопического дренирования, наличие сосудистых структур по ходу предполагаемого канала соустья, а также большие размеры псевдокист [10, 11].

В современной отечественной и мировой литературе по методикам лечения больных с гигантскими инфицированными псевдокистами ПЖ имеются лишь единичные работы, в которых рекомендовано оперативное лечение в объеме лапаротомии, вскрытия псевдокист, секвестрэктомии и дренирования. При этом отдается предпочтение наружному способу дренирования кист из-за высокого риска несостоятельности соустья вследствие наличия воспалительных изменений стенки кисты. При формировании в последующем наружных панкреатических свищей требуется повторное оперативное лечение в объеме дренирующей операции или в сочетании с резекционной дуоденумсохраняющей операцией Фрея [12, 13].

По эндоскопическим методикам дренирования инфицированных псевдокист под ультрасоно-

графическим контролем опубликованы клинические материалы M. Antillon и соавт. [12], где описано лечение 33 больных, у 14 из которых выявлены инфицированные псевдокисты. Всем пациентам проведено формирование цистогастро-/цитодуоденоанастомоза пластиковым стентом под эндосонографическим контролем. Успешным или частично успешным дренирование было в 94% (частичное разрешение псевдокисты у 12% пациентов, у 82% полное спадение псевдокисты). В одном случае автор описывает рецидив псевдокисты через 46 нед после удаления стентов.

Что касается размеров, то мы не нашли ни одной ссылки на лечение больных эндоскопическим способом дренирования псевдокист с гигантскими размерами (больше 10 см) под ультрасонографическим контролем, а также в сочетании с инфицированием и секвестрами в полости кисты [14].

Выводы

1. Благодаря развитию малоинвазивных методов хирургического лечения, таких как эндоскопические внутрипросветные дренирующие операции под ультрасонографическим контролем, появилась возможность радикального лечения больных псевдокистами ПЖ современными методами с минимизацией риска развития послеоперационных осложнений и сохранением высокого качества жизни.

2. В представленном клиническом наблюдении показана возможность этапного комбинированного мини-инвазивного лечения двух гигантских инфицированных псевдокист ПЖ у пациента с применением современных возможностей гибкой эндоскопии (эндосонография, транслюминальные ревизии и некрсеквестрэктомии), что позволило избежать традиционного хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Буторова Л.И., Васильев А.П., Козлов И.М., Кузьмичев С.Б., Попова Т.Н., Елецкая А.О., Егорычева М.П., Рассыпнова Л.И. Хронический панкреатит как медико-социальная проблема. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(7):513-522. [Butorova LI, Vasiliev AP, Kozlov IM, Kuzmichev SB, Popova TN, Eletskaya AO, Egorycheva MP, Rasypnova LI. Chronic pancreatitis as a medical and social problem. *Russian medical journal*. 2008;16:7: 513-522. (In Russ.)].
2. Данилов М.В., Федоров В.Д. *Хирургия поджелудочной железы*. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1995. [Danilov MV, Fedorov VD. *Surgery of the pancreas*. A guide for doctors. M.: Medicine; 1995. (In Russ.)].
3. Gurusamy K, Pallari E, Hawkins N, Pereira S, Davidson B. Management strategies for pancreatic pseudocysts. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. https://doi.org/10.1002/14651858.cd011392.pub2
4. Lankisch P, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels A. Pancreatic pseudocysts: Prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12(2):85-90. https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.02.007
5. Kцhler H, Schafmayer A, Lьdtke F, Lepsien G, Peiper H. Surgical treatment of pancreatic pseudocysts. *British Journal of Surgery*. 1987;74(9):813-815. doi:10.1002/bjs.1800740920.
6. Warshaw A, Rattner D. Timing of Surgical Drainage for Pancreatic Pseudocyst. *Annals of Surgery*. 1985;202(6):720-724. https://doi.org/10.1097/00000658-198512000-00010
7. Habashi S. Pancreatic pseudocyst. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(1):38. https://doi.org/10.3748/wjg.15.38
8. Boutros C, Somasundar P, Espat N. Open Cystogastrostomy, Retroperitoneal Drainage, and G-J Enteral Tube for Complex Pancreatitis-Associated Pseudocyst: 19 Patients with no Recurrence. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(8):1298-1303. https://doi.org/10.1007/s11605-010-1242-7
9. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Zeitschrift fьr Gastroenterologie*. 2015;53(12):1447-1495. https://doi.org/10.1055/s-0041-107379
10. Bello B. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(46):6829. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i46.6829
11. Heider R, Meyer A, Galanko J, Behrns K. Percutaneous Drainage of Pancreatic Pseudocysts Is Associated With a Higher Failure Rate Than Surgical Treatment in Unselected Patients. *Annals of Surgery*. 1999;229(6):781. https://doi.org/10.1097/00000658-199906000-00004
12. Antillon M, Shah R, Stiegmann G, Chen Y. Single-step EUS-guided transmural drainage of simple and complicated pancreatic pseudocysts. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006;63(6):797-803. https://doi.org/10.1016/j.gie.2005.10.025
13. Pan G, Wan M, Xie K et al. Classification and Management of Pancreatic Pseudocysts. *Medicine*. 2015;94(24):e960. https://doi.org/10.1097/md.0000000000000960
14. Srftoiu A, Vilmann A, Vilmann P. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts. *Endoscopic Ultrasound*. 2015;4(4):319. https://doi.org/10.4103/2303-9027.170424

Поступила 31.07.2017

Правила для авторов

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.

2. Рукопись направляется в редакцию в электронном варианте по электронному адресу: gastro@mediasphera.ru.

3. Вначале указываются инициалы и фамилии авторов, затем ученая степень, звание и должность, название статьи, учреждения, из которого она вышла. Указание официального названия организации и ведомства, на базе которых выполнена работа, приводится на русском и английском языках.

4. Статью должны подписать все авторы. Обязательно нужно указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с почтовым индексом), электронный адрес и телефон. Если авторы статьи из разных организаций, то контактная информация (e-mail) должна быть о каждой организации. Плата за публикацию статей не взимается.

Если авторы статьи из разных организаций, то контактная информация (e-mail) должна быть к каждой организации. Плата за публикацию статей не взимается. Обязательно указывать идентификатор ORCID для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте https://orcid.org/.

ORCID — это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, связывающий исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. На сегодняшний день это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов.

5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц (1800 знаков с пробелами на странице), число рисунков — не более 5—6. Текст статьи набирается в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12.

6. К статье необходимо приложить резюме размером от 100 до 200 слов, в начале которого полностью повторить фамилии авторов и название. Резюме должно быть структурированным и содержать следующие подразделы: цель, материал и методы, результаты, заключение. В конце резюме нужно написать 3—5 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи (до 5 слов).

7. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторений.

8. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции. Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

11. В статьях для характеристики собственного клинического материала следует использовать только международную классификацию CEAP.

12. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки — точно соответствовать содержанию граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер.

13. Количество иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть безусловно необходимым.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями.

14. Подписи к рисункам даются на отдельном листе с указанием номера рисунка и к какой странице рукописи каждый из них относится; в тексте необходимо указать место рисунка.

В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

15. В списке литературы каждый источник дается с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте, **по мере цитирования**, не в алфавитном порядке.

В списке должны быть обязательно приведены: по книгам — фамилия автора и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, название журнала, сборника, год, номер и страницы от — до. Для учета в базе SCOPUS всех авторов публикации, в списке литературы необходимо приводить фамилии **всех авторов статьи**.

В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы.

Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, при этом необходимо указать их в списке литературы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать их DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте http://search.crossref.org/ или https://www.citethisforme.com. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 г., зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования как Web of Science и

Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Ссылки на зарубежные источники остаются без изменений.

Например:

Литература/References

1. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15:1:4-8. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15:1:4-8. (In Russ.)] https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8

2. Matsumoto K, Nakamaru M, Obara H, Hayashi S, Harada H, Kitajima M, Shirasugi N, Nouga K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. *World Journal of Surgery.* 1999;23(3):248-251. https://doi.org/10.1007/pl00013189

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать **DOI** (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте http://search.crossref.org/ или https://www.citethisforme.com. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое написание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования

1. Журнальные статьи.

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита) в **стандарте BSI** (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке **http://ru.translit.net/?account=bsi**, далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Например:

... [Belaia Z, Rozhinskaia L, Mel'nichenko G, Sitkin I, Dzeranova L, Marova E, Vaks V, Vorontsov A, Il'in A, Kolesnikova G, Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(4):3-10. (In Russ.)] https://doi.org/10.14341/probl20135943-10

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.).

Например:

... [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

Если источник был переведен на английский язык, то указывается перевод, а не транслитерация.

Примеры оформления различных вариантов библиографических описаний:

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Стандартная журнальная статья	Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(4):3-10. [...] https://doi.org/10.14341/probl20135943-10	Vega K. Heart Transplantation Is Associated with an Increased Risk for Pancreaticobiliary Disease. *Annals of Internal Medicine.* 1996;124(11):980. https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00005
Статья в номере с приложением	Самсонов С.Н., Петрова П.Г., Соколов В.Д., Стрекаловская А.А., Макаров Г.А., Иванов К.И. Гелиогеофизическая возмущенность и обострения сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2005;(14)(прил. Инсульт):18-22. [...]	Crinò L, Cappuzzo F. Present and future treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Seminars in Oncology*. 2002;29(3)(Suppl.9):9-16. https://doi.org/10.1053/sonc.2002.34266
Книга (авторы)	Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению.* М.: Медиа Сфера; 2008. [...]	Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Окончание на след. стр.

Примеры оформления различных вариантов библиографических описаний:

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Книга (под ред.)	**На всю книгу:** *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А, Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007. [...] **На часть в книге:** *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А, Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007:11-33. [...]	**На всю книгу:** Norman IJ, Redfern SJ, eds. *Mental health care for elderly people.* New York: Churchill Livingstone; 1996. **На часть в книге:** Lewinsohn P. Depression in adolescents. In: Gottlib IH, Hammen CL, eds. *Handbook of Depression*. New York, NY: Guilford Press; 2002:541-553.
Юридические материалы (законопроекты, кодексы, постановления, приказы, федеральные стандарты, правила) (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Ссылка активна на 12.12.2014. Доступно по: http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalny [...]	
Патент (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Патент РФ на изобретение №2193864/ 10.12.02. Бюл. №34. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности. Ссылка активна на 12.12.2014. Доступно по: http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/me [...]	Rabiner RA, Hare BA, inventors; OmniSonics Medical Technologies Inc, assignee. Apparatus for removing plaque from blood vessels using ultrasonic energy. US patent 6,866,670. March 15, 2005.
Медиа и электронные материалы	Протокол исследования больных с нарушениями сна [архив]. Ссылка активна на 12.12.2014. Доступно по: http://sleepmed.ru/protissl.zip [...]	Hormone replacement therapy [audio]. National Public Radio. August 5, 2002. Accessed March 4, 2004. Available at: http://www.npr.org/templates/story/story.php?story
Журнальная статья в электронном формате	Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(9)(2):10-18. Ссылка активна на 12.12.2014. Доступно по: http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail [...]	Duchin JS. Can preparedness for biological terrorism save us from pertussis? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(2):106-107. Accessed June 1, 2004. Available at: http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, http://www.amamanualofstyle.com).

Просим обратить внимание на **единственно правильное оформление** ссылки **doi**:

Пример. https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1

Не допускается использование вариантов с «doi:», «dx.doi.org» и т.п. В теле ссылки используется только знак дефиса.

После doi и URL не ставится точка!

16. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

17. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, присылать нельзя.

18. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

19. Порядок рецензирования авторских материалов следующий:

Все статьи, поступающие для публикации в журнале, подвергаются рецензированию.

Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора.

В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе на статистическое и методологическое рецензирование.

Редколлегия журнала проводит постоянную оценку качества рецензирования с помощью русской версии опросника Review Quality Instrument (Version 3.2), van Rooyen S., Black N., Godlee F. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 625—629.

20. В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов:

— Концепция и дизайн исследования
— Сбор и обработка материала
— Статистическая обработка данных
— Написание текста
— Редактирование

Пример:
Авт. И.И. Иванов, П.П. Петров, С.С. Сидоров
Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — И.И., С.С.
Сбор и обработка материала — П.П.
Статистическая обработка — П.П.
Написание текста — С.С.
Редактирование — И.И.

21. **Конфликт интересов**

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

Все существенные конфликты интересов должны быть отражены в рукописи (в сноске на титульной странице).

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить.

Авторы должны представить заполненную анкету.

Каждый из авторов должен ответить на приведенные ниже вопросы, утвердительный ответ требует дополнительной информации.

Название рукописи (статьи) _____

Автор _____

1. Получали ли Вы или Ваши близкие родственники деньги, подарки и иное вознаграждение от организации, учреждения или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация, включая гонорары за выступления, консультации, подарки, финансирование поездок, средства на исследования.

Да/Нет

2. Есть ли у Вас близкие родственники, работающие на организацию, учреждение или компанию, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

3. Есть ли у Вас близкие родственники, находящиеся на вышестоящей позиции, т.е. Руководитель/Директор организации, учреждения или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

4. Есть ли у Вас близкие родственники — держатели акций, имеющие инвестиции или иные финансовые интересы (за исключением паевых инвестиционных фондов) в организации, учреждении или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

5. Могут ли результаты этой публикации прямо или косвенно повлиять на Ваше вознаграждение?

Да/Нет

6. Есть ли другие потенциальные конфликты или существующие противоречия в интересах, которые необходимо знать редакции?

Да/Нет

22. **Информированное согласие**

Запрещается публиковать

— любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

23. **Права человека и животных**

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Статьи присылать по адресу: 127238 Москва, а/я 54, изд-во «Медиа Сфера», редакция журнала «Доказательная гастроэнтерология».

E-mail: gastro@mediasphera.ru

Редакция

Договор публичной оферты*

г. Москва

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, Лицензиар автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату неисключительные права** на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя **автора** произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступать на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, Лицензиар должен уведомить об этом Лицензиата.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

---

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Архив патологии; 2. Вестник оториноларингологии; 3. Вестник офтальмологии; 4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 5. Доказательная гастроэнтерология; 6. Доказательная кардиология; 7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 9. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 10. Клиническая дерматология и венерология; 11. Лабораторная служба; 12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 13. Проблемы репродукции; 14. Проблемы эндокринологии; 15. Профилактическая медицина; 16. Российская ринология; 17. Российская стоматология; 18. Российский вестник акушера-гинеколога; 19. Стоматология; 20. Судебно-медицинская экспертиза; 21. Терапевтический архив; 22. Флебология; 23. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 24. Эндоскопическая хирургия.