

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАНИЕ

3 (04) / 2022

Между появлением абдоминальной боли и постановкой диагноза проходит до 37 недель

ОТ РЕДАКЦИИ



Леонид
Борисович
ЛАЗЕБНИК

Д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент Научного общества гастроэнтерологов России, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, член президиума Национальной медицинской палаты и Общества врачей России, член правления Московского городского научного общества терапевтов

Уважаемые коллеги!

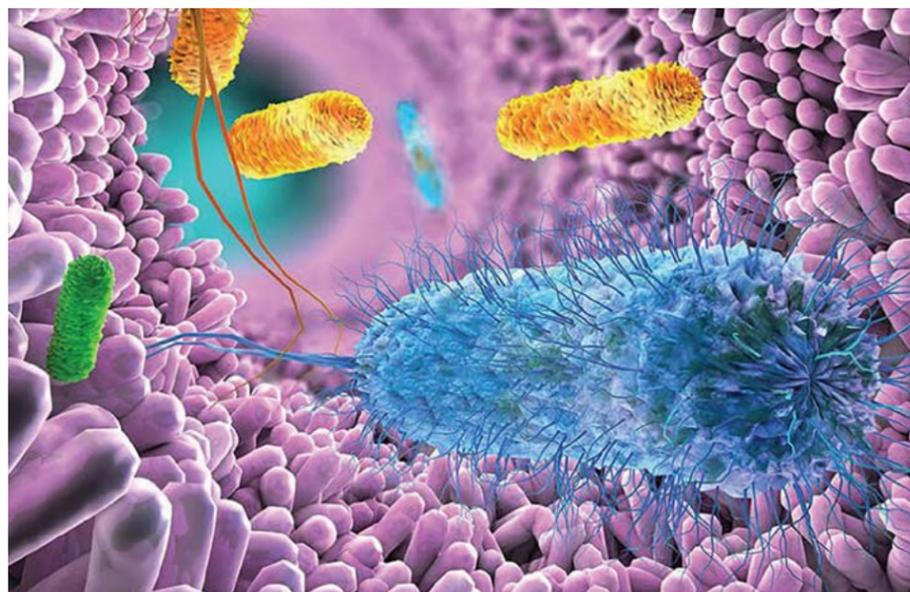
Предлагаем вашему вниманию третий номер нашего издания «Гастроэнтерология сегодня», который мы постарались сделать интересным и полезным для гастроэнтерологов и терапевтов. Прежде всего вы найдете в нем беседы с нашими крупнейшими специалистами по микробиоте и дисбиозам органов пищеварения. Авторитетные коллеги сообщают самые новые данные по составу микробиоты кишки, ее нарушениям и последствиям, к которым это приводит.

Вы наверняка знакомы с этими понятиями, но в очередной раз сможете убедиться, насколько важна коррекция состава микробиоты для реабилитации после практически любых заболеваний — это достижение зубиоза, восстановление разнообразия микрофлоры и функциональной активности ее компонентов.

Профессор Мария Дмитриевна Ардатская подробно останавливается на различных поколениях пробиотиков, а кандидат медицинских наук Станислав Игоревич Ситкин — на необходимости и способах коррекции микробиоты при заболеваниях печени. Теснейшим образом наличие дисбиоза связано с повышенной эпителиальной проницаемостью кишки. Приведенное в статье исследование показывает, в какой степени важно восстановление функций кишечного барьера даже при наличии психосоматических расстройств.

Член-корреспондент Российской академии наук профессор Мария Анатольевна Ливзан подробнейшим образом освещает вопросы развития рака желудка уже после качественного проведения эрадикационной терапии хеликобактериоза, акцентируя внимание на стадиях атрофии слизистой оболочки данного органа.

Последняя статья в номере посвящена дифференциальной диагностике острой абдоминальной боли и безопасному средству первой помощи в таких ситуациях в домашних условиях. Как мне кажется, мы принесем большую пользу нашим больным, если сможем обучить их использованию эффективных и безопасных лекарственных препаратов на уровне самопомощи.



<i>H. pylori</i> и рак желудка	4
Дырявому кишечнику в помощь	5
Микробиом и печень	6
Спастическая боль	7

ПРОФЕССОРСКИЙ ОБХОД

Пробиотики в коррекции микроэкологических нарушений кишечника

Об актуальной междисциплинарной проблеме медицины — микроэкологических нарушениях кишечника и способах их коррекции с помощью пробиотиков рассказывает профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ Мария Дмитриевна АРДАТСКАЯ.

— Насколько обильно наш организм заселен микроорганизмами?

— Их количество на два порядка превышает число клеток нашего тела и состоит из 10 тыс. различных видов. Отношения в этом сообществе имеют филогенетически древнее происхождение и жизненно важны для обеих частей системы «организм — микробиота». Геном человека содержит около 25 тыс. собственных генов, а микробиом добавляет еще около 10 млн уникальных бактериальных генов.

Более 60 % представителей микрофлоры колонизируют кишечник хозяина, 12 % — кожу, 15 % — ротоглотку, а урогенитальный и родовой тракты заселяют 2 и 9 % соответственно. В любом микробиоценозе, в том числе кишечном, всегда имеются постоянно обитающие виды бактерий (главная, она же резидентная микрофлора), а также добавочные (факультативные) и транзиторные (случайные). В микробиоценозе нашего организма преобладают представители *Bacteroides* (грамнегативные бактерии, принадлежащие почти к 20 родам) и *Firmicutes* (грамположительные бактерии, принадлежащие более чем к 200 родам) за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Archea*.



Мария Дмитриевна
АРДАТСКАЯ

Д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

— Обратимся сначала к толстой кишке.

— Главная микрофлора этого органа прежде всего включает анаэробные бактерии родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, непатогенные штаммы клостридий. Аэробные бактерии (в основном кишечные палочки, лактобациллы, энтерококки и др.) составляют сопутствующую микрофлору. К остаточной микрофлоре относят главным образом стафилококки, клостридии, протей, грибы.

Однако некоторые эксперты считают, что к главной флоре принадлежат бифидобактерии, лактобактерии, пропионибактерии, эшерихии, пептострептококки и энтерококки, а к факультативной и транзиторной — бактероиды, пептококки, стафилококки, стрептококки, бациллы (аэробные спорообразующие бактерии и анаэробы из рода клостридий), фузо- и неферментирующие бактерии, дрожжеподобные грибы, представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Кроме того, в толстой кишке присутствуют также бактерии родов *Actinomyces*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Veillonella*, *Acidominococcus*, *Anaerovibrio*, *Butyrovibrio*,

Пробиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника

«Продолжение, начало на стр. 1»

Acetovibrio, Campylobacter, Disulfomonas, Eubacterium, Roseburia, Ruminococcus, Selenomonas, Spirochetes, Succinomonas, Wolinella, а также более десяти видов кишечных вирусов. Таким образом, фактически весь метаболический потенциал кишечной микрофлоры локализован в толстой кишке. И именно он определяет ее роль для организма хозяина.

— Какие функции выполняет микробиота?

— Я бы сказала, что бактерии нашего организма — на все руки мастера! Функции микробиоты включают:

- трофическое и энергетическое обеспечение макроорганизма, в том числе его эпителия;
- регулирование перистальтики кишечника;
- участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных, а также в цитопротекции;
- детоксикацию и выведение вредных соединений, активацию лекарственных препаратов, разрушение мутагенов, но вместе с тем хранение микробных плазмидных и хромосомных генов;
- стимуляцию иммунной системы, образование иммуноглобулинов;
- повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам;
- ингибирование роста патогенов и их адгезии к эпителию, перехват и выведение вирусов;
- поддержание ионного гомеостаза организма и физико-химических параметров гомеостаза презептальной зоны;
- участие в метаболизме белков, жиров и углеводов, энтерогепатической циркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул;
- синтез витаминов, например группы B, и пантотеновой кислоты.

Некоторые метаболиты и компоненты клеток микробиоты приобретают роль регуляторов, медиаторов, словом, так называемых сигнальных молекул. К ним относятся:

- гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гистамин, тирамин, серотонин, путресцин, агматин, кадаверин, глутамин, глутаминовая кислота, холин, алкилхолины, цАМФ, цГМФ, короткоцепочечные жирные кислоты, стероиды;
- белки, подобные нейротензину, соматостатину, кальцитонину, инсулину, пролактину и гонадотропным гормонам;
- бактерио- и микроцины;
- нуклеиновые кислоты, прежде всего ДНК бактериальных хромосом, перемещающиеся элементы (транспозоны), плазмиды.

Наиболее вероятные кандидаты в состав филометаболического ядра микробиоты кишечника на уровне родов — это *Alistipes, Anaerostipes, Bacteroides, Bifidobacterium, Blautia, Butyrivibrio, Clostridium, Collinsella, Coprococcus, Dorea, Eubacterium, Faecalibacterium, Parabacteroides, Prevotella, Roseburia, Ruminococcus, Subdoligranulum*. Как минимум половина родов, претендующих на ключевые позиции, относятся к бутират-продуцирующим микроорганизмам. Остальные вырабатывают еще две основные короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат и пропионат), а также важнейшие интермедиаты микробного метаболизма (лактат, сукцинат и формат). Важнейшее и неотъемлемое свой-

ство микробиоты кишечника — функциональная избыточность, предполагающая возможность выполнения сходных метаболических функций филогенетически разными микроорганизмами, то есть фактически возможность замещения одних видов другими без потери функции. Микробная экосистема кишечника обладает высокой степенью функциональной избыточности, биологический смысл которой состоит в поддержании функциональной стабильности микробиоты, обеспечивающей ей определенные эволюционные преимущества в мутуалистических

Области применения пробиотиков постоянно расширяются, открывая все новые горизонты для решения насущных клинических задач

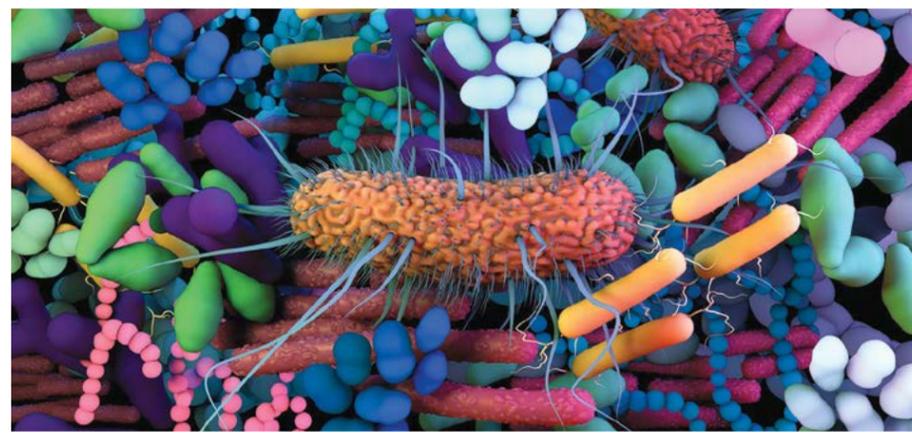


Рисунок 1. Микробиом человека

(бартерных) взаимоотношениях с организмом хозяина.

— А как микробиота уживается с иммунной системой?

— Уже в начале 2020-х об этом было известно многое. Начну с того, что функции микробиоты осуществляются путем внутриклеточных (фаго- и эндоцитоз), дистанционных (сигнальные молекулы) и контактных (через образ-распознающие рецепторы) взаимодействий. При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом, в результате чего микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее своей для иммунной системы макроорганизма. В результате такого обмена эпителиальные клетки приобретают бактериальные антигены.

Активный анализ нормальной микрофлоры, патогенных бактерий и других антигенов на поверхности эпителия осуществляют иммуночувствительные клетки разных типов:

- энтероциты, эфферентные датчики «сигналов опасности» в микросреде, которые, секретировав дефенсины, IgA, хемо- и цитокины, регулируют неспецифическую резистентность и специфические иммунные ответы;
- М-клетки, специализированные и расположенные на поверхности лимфоидных фолликулов, анализируют среду и переносят антигены из просвета кишечника в нижележащие дендритные и другие антигенпредставляющие клетки;
- дендритные клетки участвуют в иммунном надзоре, могут поглощать и задерживать живые непатогенные

бактерии и переносить их в брыжеечные лимфоузлы, стимулируя местный иммунный ответ;

- существует связь между энтероцитами и дендритными клетками посредством выработки медиаторов, приводящих к активации последних.

Способность иммуночувствительных клеток различать патогенные и непатогенные бактерии отчасти обусловлена двумя главными системами — семейством TLR (toll-подобных рецепторов) и молекулами NOD/CARD (nucleotide-binding oligomerization domain / caspase recruitment domain — нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации / домен, привлекающий каспазы). Белки TLR и NOD запускают неспецифический и специфический иммунный ответ. Таким образом нормальная микрофлора подавляет воспалительные реакции и тормозит определенные пути передачи сигнала, тем самым поддерживая кишечный гомеостаз.

воспалительные реакции и тормозит определенные пути передачи сигнала, тем самым поддерживая кишечный гомеостаз.

Таким образом, поддержание численности и состава микрофлоры и ее функциональной активности в различных отделах ЖКТ является прерогативой нормального физиологического состояния организма. Иммунная система играет здесь роль не угнетателя микробиоты, а, скорее, умного регулятора ее жизнедеятельности, извлекающего из нее максимальную пользу для нашего тела.

— Давайте поговорим о самых актуальных для клинициста факторах, приводящих к дисбактериозу.

— Кратковременные нарушения микробиоценоза кишечника рассматриваются с позиции дисбактериальных реакций, а более стойкие изменения количественного и качественного состава микроорганизмов объединяет понятие «дисбактериоз». Вот его главные причины:

- заболевания внутренних органов, прежде всего ЖКТ;
- недостаточно грамотная коррекция нарушений микробиоценоза, с которой в своей практике гастроэнтеролога я встречаюсь, увы, довольно часто;
- ятрогенные воздействия — лучевая, гормональная и антибактериальная терапия, лечение цитостатиками, операции;
- фактор неправильного питания:
 - дефицит пищевых волокон,
 - еда с антибактериальными компонентами, консервантами, красителями и другими ксенобиотиками,
 - питание, несбалансированное по составу нутриентов и минорных компонентов,
 - нерегулярное питание,
 - резкая смена рациона и режима питания;
- стрессы различного генеза;
- нарушение биоритмов, дальние поездки;
- острые ЖКТ-инфекции;
- нарушения иммунитета.

С учетом широкой распространенности неблагоприятных факторов, оказывающих негативное влияние на состояние микрофлоры, остро стоит вопрос о коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза кишечника. К ним относятся:

- диетическая коррекция;
- лечение патологии, приведшей к дисбактериозу;
- деконтаминация условно патогенной флоры, например, с помощью не всасывающихся кишечных антибиотиков, энтеросорбентов, фагов, культур бактерий, обладающих антагонистической активностью;
- восстановление зубиоза;
- и, что особенно важно, и о чем часто забывают мои уважаемые коллеги, это профилактика нарушений микробиоценоза в период ремиссии.

Спектр средств, используемых для восстановления численности и качественного состава микрофлоры, включает две большие группы препаратов — про- и пребиотики. Цели их применения таковы:

- улучшение клинического течения основного заболевания (купирование симптомов и улучшение результатов лечения);
- профилактика осложнений и сокращение рецидивов;
- повышение эффективности других методов терапии за счет восстановления чувствительности рецепторного аппарата кишечника;
- профилактика побочных эффектов фармакотерапии и повышение качества жизни.

— Что такое пробиотики?

— Это живые микроорганизмы, при естественном способе введения оказывающие

благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микробиологического статуса. Эффекты воздействия пробиотиков на организм человека подразделяются на три группы.

1. К эффектам общего характера я бы отнесла синтез нутриентов и антиоксидантов, активацию MALT-системы (англ. mucosa associated lymphoid tissue — слизистая оболочка, связанная с лимфоидной тканью), модуляцию ответа T1- и T2-лимфоцитов (Th1/Th2), контроль потенциально патогенных микробов и снижение продукции эндотоксинов.
2. Гуморальные эффекты включают ингибирование синтеза иммуноглобулина E (IgE), стимуляцию продукции иммуноглобулина A (IgA) и выработки оксида азота (NO), а также модулирование цитокинового ответа.
3. Клеточные эффекты предполагают ингибирование синтеза иммуноглобулина E (IgE), стимуляцию работы макрофагов, активацию роста и регенерации клеток, но вместе с тем — и физиологического, то есть нормального апоптоза.

Долговременное применение пробиотиков с оценкой эффективности и безопасности их действия позволило выработать строгие требования, которым они должны соответствовать. А именно — содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях, и обладать стабильной клинической эффективностью. Кроме того, пробиотики должны быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении, оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям) и обладать колонизационным потенциалом. Это значит, что пробиотики должны сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта. Очень важно, чтобы они были устойчивыми к низкой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемыми патогенной микрофлорой, а также были стабильными и сохраняли жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.

— **А какие предъявляются требования к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики?**

— Они должны быть выделенными от здоровых людей и идентифицированными до вида по фенотипическим признакам, иметь генетический паспорт, обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов.



Рисунок 2. Пробиотики на страже здоровья

Также пробиотики не должны угнетать активность нормальной микрофлоры, им полагается быть безопасными для людей, в том числе иммунологически. Производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Выделяют следующие группы микроорганизмов, которые используются в лечебных препаратах (пробиотиках) и пищевых (пробиотических) продуктах:

- бифидобактерии: *Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. lactis*, *B. animalis*, *B. thermophilum*;
- лактобациллы: *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarium*, *L. casei* spp. *ramnosus*, *L. brevis*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*;
- лактококки: *Lactococcus* spp. *cremonis*, *L. lactis* spp. *lactis*;
- кишечная палочка (*Escherichia coli*) и энтерококки (*Enterococcus faecium*, *E. faecalis*);
- стрептококки: *Streptococcus salivarius* spp. *thermophilus*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*;
- пропионибактерии (*Propionibacterium acnes*);
- бациллы: *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *B. licheniformis*;
- грибы-сахаромицеты: *Saccharomyces boulardii*, *S. cerevisiae*.

Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов, в этом случае мы говорим о симбиотиках.

Использование обозначений штаммов для пробиотиков имеет крайне важное значение, так как самым надежным подходом к доказательству эффективности пробиотика служит связь положительных влияний (например, в отношении ЖКТ, обсуждаемых в практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации — 2017 [World Gastroenterology Organisation, ВГО]) со специфическими штаммами или комбинацией штаммов пробиотиков в эффективной дозировке.

— **Как эволюционируют пробиотики?**

— Выделяют четыре их поколения. Первое поколение включает монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий.

Второе поколение состоит из неспецифических для человека микроорганизмов, которые являются самоэлиминирующимися антагонистами.

Третье поколение — это поликомпонентные пробиотики из нескольких симбиотических штаммов бактерий одного вида или разных видов со взаимосоиливающим действием. От препаратов первого поколения они отличаются более сбалансированным составом.

Четвертое поколение несет в себе иммобилизованные на сорбенте бифидосодержащие препараты. Сорбированные бифидобактерии эффективно колонизируют слизистую оболочку кишечника, оказывая более выраженное протективное действие, чем несорбированные аналоги.

Тем не менее не могу не согласиться с мнением ряда моих коллег, считающих, что по мере расширения знаний о сложности и многообразии экосистемы кишечника концепция применения пробиотиков как факторов длительной колонизации находит все меньше сторонников. Но это не умаляет достоинств данной группы препаратов в связи с другими выраженными полезными эффектами, о чем было сказано выше.

Таким образом, современные пробиотики решают широкий круг задач:

- селективная стимуляция иммунной системы;
- воздействие на ключевые звенья патогенеза болезни, а именно — на токсины, адгезию, инвазию, транслокацию;
- влияние на отдельный механизм действия основного лекарственного препарата, например улучшение антимикробного эффекта антибиотиков;
- дополнение эффектов основного препарата, например гипополипидемических и антигистаминных средств, регуляторов моторики.

— **Какие основные проблемы использования антибиотиков предстоит решить в ближайшее десятилетие?**

— Таких проблем немало, и они уже решаются. Речь, в частности, идет об определении оптимальной дозы и наполнителя для доставки бактерий и разработке надежных прогностических критериев эффективности *in vivo*. Также очень важно найти правильные решения в регламентировании и верификации стабильности продуктов, определении синергетических и антагонистических комбинаций про- и других фармабиотиков. Еще одна очень серьезная проблема связана

с необходимостью добиться высокой точности в попарном сравнении эффективности различных штаммов при разных показаниях к применению, что пока нам не удается. Также мы должны устранить некоторые недостатки традиционных пробиотиков, приготовленных на основе живых микроорганизмов, а именно невозможность четко определить оптимальное количество бактерий для оказания пробиотического эффекта. Нет у нас пока и точных знаний о механизмах и всех мишенях эффекта пробиотиков. У большинства известных пробиотиков заявленный позитивный эффект кратковременен, отсутствует или неясно выражен. Не все пробиотики являются полностью безопасными для человека, даже если они принадлежат к *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*. Ситуация становится еще более сложной, если речь идет о таких пробиотических штаммах, как *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Bacteroides*.

В ряде непредвиденных для врача случаев пробиотики могут вызывать оппортунистические инфекции, стимулировать рост патогенных микроорганизмов, вызывать аллергические осложнения, аутоиммунные нарушения, способствовать агрегации тромбоцитов, индуцировать микробиологические нарушения в ЖКТ, модифицировать экспрессию генов в симбиотических бактериях и эукариотических клетках, участвовать в горизонтальном переносе генов как при формировании антибиотикорезистентности, так и развитии традиционных и новых факторов патогенности (гемолиз, D-галактоза, ДНК-метилтрансферазы, сиртуины, глюкоксидаза, ацетальдегид, PKC-гены и т.д.). Также пробиотики способны индуцировать хроническое воспаление, связанное с сигнальной системой NF-κB, регулирующей активность генов синтеза провоспалительных интерлейкинов, хемокинов и цитокинов (особенно IL-6, IL-8, адгезивных и других молекул). Все это может приводить к нарушению регенеративных процессов после различных повреждений в клетках печени и кишечника, к дисфункции теломер и преждевременному старению. Еще предстоит большая работа по уточнению микробных, иммунологических и функциональных особенностей отдельных штаммов пробиотиков, раскрытию их механизмов действия у разных категорий больных (в первую очередь с заболеваниями ЖКТ), а также по обоснованию выбора штамма в зависимости от индивидуального состояния кишечной микрофлоры. Главное же направление эволюции пробиотиков — создание средств адресного действия — специализированных препаратов с узкими показаниями к применению. Сегодня начался переход от концепции «пробиотик от всего» к концепции «пробиотик для...», которую мы и будем развивать. ✖

Александр Рылов, к.м.н.

МедВедомости

портал для врачей

www.medvedomosti.media

Доступность материалов — один из главных принципов нашего ресурса

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

урология | кардиология | педиатрия
онкология | неврология | акушерство и гинекология

Доступ с любого устройства

НА ПОРТАЛЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ:

- новости медицины;
- актуальные материалы научного и прикладного характера для практикующих врачей: аналитические материалы, обзоры, интервью с экспертами, рекомендации по лечению и диагностике, алгоритмы, описания клинических случаев;
- свежие выпуски газет;
- справочники для специалистов;
- анонсы медицинских мероприятий;
- архив газет за последние несколько лет;
- рассылка свежих выпусков газет с учетом профессиональных предпочтений.

Рак желудка после эрадикации *H. pylori*: призрак или реальная угроза?

Рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Ежегодно от него умирают около 800 тысяч человек. Примерно у двух третей пациентов это заболевание диагностируется на поздней стадии, когда проведение лечения радикальными методами становится невозможным.



Мария
Анатольевна
ЛИВЗАН

Д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России



Ольга
Владимировна
ГАУС

К.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

СТАРТОВАЯ ПЛОЩАДКА

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) рассматривается в качестве основного этиологического фактора рака желудка. Ретроспективный анализ данных о 371 813 пациентах (средний возраст — 62 года; 92,3 % мужчин) с диагностированной инфекцией *H. pylori*, находившихся под наблюдением с 1 января 1994 года по 31 декабря 2018 года, показал, что суммарная заболеваемость раком желудка через 5, 10 и 20 лет после обнаружения *H. pylori* составила 0,37 %, 0,5 % и 0,65 % соответственно. В то же время по результатам эпидемиологических исследований установлено, что внедрение национальных программ по проведению массовой эрадикационной терапии приводит к резкому снижению риска развития РЖ.

Эти данные нашли отражение в соответствующем положении международного консенсуса Маастрихт V по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции, согласно которому эрадикация *H. pylori* снижает риск развития РЖ. Показатель NNT (англ. number needed to treat), или ЧБНТ для эрадикационной канцеропревенции (число больных,

которых необходимо лечить, чтобы устранить *H. pylori* и тем самым предотвратить 1 случай РЖ), составляет 124 для популяции в целом. При этом в разных географических регионах наблюдаются существенные различия показателя NNT в популяциях с различным уровнем заболеваемости раком — от 15 среди китайских мужчин до 245 среди американских женщин.

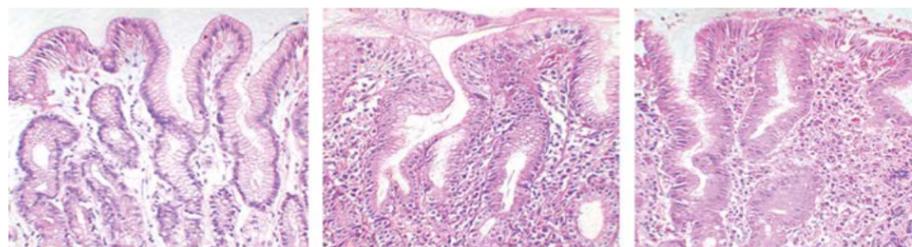
Однако, как оказалось, проведение эрадикации и элиминация *H. pylori* не всегда устраняет риск развития РЖ, поскольку у некоторых пациентов к этому моменту уже формируются предраковые изменения слизистой оболочки желудка (атрофия, кишечная метаплазия и интраэпителиальная неоплазия / дисплазия).

Согласно собственным данным, в открытом когортном проспективном исследовании персистенция воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка через год после успешной эрадикационной терапии отмечается у 28,2 % пациентов (рис. 2). Сохранение хронического воспалительного инфильтрата ассоциировано с повышением активности ферментов перекисного окисления липидов и выработкой активных форм кислорода. В условиях окислительного стресса происходят необратимые повреждения ДНК клеток, которые, накапливаясь со временем, создают стартовую площадку для развития РЖ в последующем.

Следовательно, крайне важно выявлять пациентов из группы высокого риска по развитию РЖ среди больных с постхеликобактерным гастритом для проведения своевременной канцеропревенции. В программу лечения таких пациентов необходимо включать курсы цитопротективной терапии, позволяющей защитить клетки слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления и перекисного окисления липидов, с целью профилактики прогрессирования предраковых изменений.

ГДЕ ТОЧКА НЕВОЗВРАТА?

Стратификация риска развития РЖ, помимо диагностики инфекции *H. pylori*, включает оценку морфологических изменений слизистой оболочки желудка по системе Operative Link for Gastritis Assessment of Atrophic Gastritis (OLGA), предложенной международной группой экспертов



ПОЛНАЯ РЕДУКЦИЯ воспалительных изменений — 24 пролеченных больных (13,2 %) **ЧАСТИЧНЫЙ РЕГРЕСС** воспалительных изменений — 106 больных (58,6 %) **СОХРАНЕНИЕ** выраженности воспалительных изменений — 51 пациент (28,2 %)

Сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка через год после успешной эрадикационной терапии и элиминации возбудителя зафиксировано у 51 (28,2 %) пациента

Рисунок 1. Динамика воспалительных изменений слизистой оболочки желудка через год после эрадикации *H. pylori* (Ливзан М.А. и соавт., 2011)

в 2008 году. В нашей стране существует удобная модифицированная визуально-аналоговая шкала оценки атрофии слизистой оболочки желудка, разработанная на основе данной системы и утвержденная в 2009 году III съездом Российского общества патологоанатомов (А.В. Кононов, С.И. Мозговой). Системой определяются интегральные показатели степени и стадии хронического гастрита. Под степенью понимается выраженность инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка воспалительными клетками (лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофилами). Под стадией — наличие атрофических изменений.

Стадия атрофических изменений и степень воспаления не определяют наличие и выраженность клинических симптомов, при этом данные гистологического исследования необходимы для прогноза и выбора тактики ведения пациента.

Формирование кишечной метаплазии в хорошо известном клиницистам каскаде P. Correa по пути прогрессии хронического активного гастрита до рака желудка является своеобразной точкой невозврата, которая ограничивает эффективность последующих мер канцеропревенции (рис. 2). Если воспаление и неопределенная атрофия при своевременной и рациональной терапии могут регрессировать, то кишечная метаплазия тенденции к обратному развитию не имеет.

В 2017 году было установлено, что после успешной эрадикации *H. pylori* для восстановления слизистой оболочки желудка у части пациентов может потребоваться до 10 лет. В другом исследовании 2018 года с включением 1755 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 5 лет после эрадикации, сообщается, что РЖ развился у 5 % лиц с III и IV стадией хронического гастрита. Среди пациентов со II стадией в 53 % случаев изменений не наблюдалось, в 19 % отмечался переход в стадию III, и только 28 % больных вернулись к стадии 0 или I. Эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническим гастритом даже на стадиях, поддающихся лечению (неопределенная атрофия), гистологическое восстановление слизистой оболочки желудка после успешной эрадикации до уровня, обнаруживаемого у неинфицированных лиц, может занимать достаточно длительное время.

На фоне уже сформировавшейся атрофии слизистой оболочки желудка после элиминации *H. pylori* важную роль играет дисбиоз верхних отделов пищеварительного тракта. Нарушение нормальной микрофлоры поддерживает воспаление и сохраняет риск развития РЖ. Колонизация желудка микроорганизмами, отличными от *H. pylori* (*Helicobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*), провоцирует выработку нитрозаминов с их проканцерогенным потенциалом.



Рисунок 2. Влияние эффективности эрадикации *H. pylori* на риск развития РЖ в зависимости от времени ее проведения (Uno Y., 2019)

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА (Topi S. et al., 2020)

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ СОСТОЯНИЯ

- Инфекция *H. pylori* (CagA-положительные штаммы)
- Пернициозная анемия
- Гастроэзофагеальный рефлюкс
- Пищевод Барретта
- Хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия
- Болезнь Менетрие
- Аденоматозные полипы желудка
- Операция на желудке в анамнезе (при частичной гастрэктомии повышен риск развития рака культи желудка)

ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

- Образ жизни (алкоголь, курение, ожирение, низкая физическая активность)
- Низкий социально-экономический статус
- Факторы питания (избыточное потребление соли, копченых или консервированных продуктов, низкое потребление белка, овощей и фруктов)
- Профессиональные вредности (рабочие, обрабатывающие каучук, асбест и древесину, сельское хозяйство, горнодобывающая промышленность, воздействие пыли и высокой температуры)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- Семейный анамнез рака желудка
- Пожилой возраст (дегенеративные изменения и накопленные повреждения ДНК)
- Наследственный неполипозный рак толстой кишки
- Синдром Ли – Фраумени
- Подавление экспрессии E-кадгерина
- Мутация гена интерлейкина-1β
- Гипогаммаглобулинемия (первичный иммунодефицит)
- Группа крови A(II)

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ НАСТОРОЖЕННОСТЬ

H. pylori относится к наиболее важным факторам развития рака желудка. У лиц с уже сформировавшимися предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка (атрофия, кишечная метаплазия, интраэпителиальная неоплазия / дисплазия) даже после успешной эрадикации сохраняется риск развития РЖ. Пациентам данной группы в зависимости от выраженности воспалительных изменений и тяжести атрофии требуются постоянное динамическое наблюдение и своевременное осуществление необходимых мер канцеропревенции. ❌

Список литературы находится в редакции

«Дырявый кишечник» починен. А что выиграл пациент?

Функциональной диспепсией (ФД) и синдромом раздраженного кишечника (СРК) страдает почти четверть населения планеты. Это вторая после ОРЗ причина временной нетрудоспособности. Поскольку симптоматическая терапия у многих таких пациентов не позволяет добиться контроля над заболеваниями, продолжаются исследования препаратов патогенетического, гастро- и цитопротективного действия, направленных против синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишечника (СПЭП, «дырявый кишечник»), который считается важнейшей причиной ФД и СРК.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

В ряде исследований у пациентов с ФД и СРК обнаружилось нарушение плотных контактов эпителиальных клеток слизистой оболочки (СО) кишечника, поддерживающих целостность кишечного барьера. Для изменений в СО толстой кишки при СРК характерно снижение экспрессии белков ZO-1, окклюдина и клаудинов (поддерживающих плотные адгезионные межклеточные контакты). А при ФД нашли аналогичные изменения в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Данные нарушения коррелировали с выраженностью симптоматики обеих патологий.

Разрушение плотных контактов приводит к росту проницаемости слизистой и развитию СПЭП. В результате различные внутрипросветные факторы начинают поступать в собственную пластинку слизистой, активируя иммунокомпетентные клетки. В ответ последние вырабатывают ряд провоспалительных молекул, что приводит к двум крайне негативным последствиям — сенситизации нервных окончаний и индукции расстройств моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также запуску так называемого низкоактивного воспаления.

С учетом этих данных терапевтической мишенью при ФД и СРК следует считать восстановление барьерной функции СО, а нарушение проницаемости слизистой нужно рассматривать как фактор этиопатогенеза данных заболеваний.

Для подтверждения СПЭП в сыворотке крови определяется уровень зонулина. Данный белок вызывает сокращение цитоскелета эпителиоцитов посредством воздействия на рецепторы плотных контактов. В результате межэпителиальные промежутки увеличиваются. Тогда в слизистой и образуются «щели» и «дыры». Прогрессирование СПЭП четко ассоциировано с повышением содержания данного белка в сыворотке крови, поэтому анализ на зонулин считается ключевым лабораторным маркером СПЭП.

В роли препаратов патогенетического действия для восстановления нарушенной проницаемости СО кишечника обоснованно применение цитопротективных средств, сохраняющих целостность кишечного барьера. Данным требованиям отвечает цитопротектор Ребамипид-С3 (АО «Северная звезда», Россия), который является индуктором синтеза эндогенных цитопротективных простагландинов PGE2 и PGI2.

Уже было доказано, что ребамипид увеличивает продукцию гликопротеинов и муцинов, обеспечивая прочность и функциональную состоятельность СО. Препарат также усиливает плотность межклеточных контактов путем поддержания экспрессии белков окклюдина и клаудинов. Кроме того, ребамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста.

Однако цитопротективное действие ребамипида при лечении больных с ФД и СРК

еще не было доказано по показателю уровня зонулина — «золотого стандарта» диагностики СПЭП. Если же говорить о клинических эффектах ребамипида, то до сих пор действие препарата оценивалось лишь по отдельным симптомам ФД, но не по всему симптомокомплексу. Влияние же этого гастропротектора на симптоматику СРК и сочетание СРК и ФД оставалось неизученным. Корреляция между клиническими и клеточно-молекулярными (по показателю уровня зонулина) эффектами ребамипида также была неясной. Для решения этих вопросов профессор Михаил Евгеньевич Стаценко, заведующий кафедрой внутренних болезней Волгоградского ГМУ Минздрава РФ, вместе с профессором Светланой Владимировной Туркиной и другими коллегами предпринял новое исследование.

Прием Ребамипида-С3 пациентами с ФД, СРК или ФД + СРК сопровождался достоверным купированием всех семи оцениваемых по опроснику «7 × 7» клинических симптомов и улучшением общего состояния больных. При этом в подгруппах плацебо выраженность клинической симптоматики достоверно снижалась лишь по 2–4 признакам. Следовательно, здесь купировалась лишь часть проявлений ФД, СРК и ФД + СРК, тогда как другие жалобы сохранялись и полного восстановления клинического состояния не происходило. Наиболее заметные отличия между опытными и контрольными подгруппами обнаружались по показателям «ощущение переполнения», «раннее насыщение» и «вздутие живота».

Статистически значимое снижение уровня тревоги и депрессии, по сравнению с исходно

было доказано, что Ребамипид-С3 эффективен при лечении ФД (уменьшение диспепсических жалоб у больных, резистентных к терапии ИПП). Эффективность ребамипида в лечении ФД была отмечена и в мета-анализе пяти исследований, показавшем, что препарат достоверно лучше купирует симптомы ФД по сравнению с плацебо.

ВСЬ СПЕКТР

Новизна полученных результатов заключается в доказательстве купирования Ребамипидом-С3 всего спектра гастроэнтерологических жалоб, снижающих качество жизни пациентов при СРК, а также сочетании ФД и СРК.

В исследовании было установлено также противотревожное и противодепрессивное действие Ребамипида-С3 в терапии больных с ФД, СРК и ФД + СРК с исходно высокими уровнями данных психических нарушений. Таким образом, препарат внес существенный вклад в борьбу с указанными заболеваниями, поскольку после многолетнего и малоуспешного их лечения тревога и депрессия буквально обрушивают качество жизни этих пациентов и вызывают так называемые психосоматические циклы. В их рамках каскад нейровегетативных расстройств по механизму обратной связи усугубляет прогрессирование диспепсического синдрома, снижает комплаенс, заставляет больного лечиться и у второго врача — психиатра. Авторы исследования оценивают как важный вывод, следующий из их работы, что Ребамипид-С3 достоверно снижает уровень зонулина — лабораторного маркера СПЭП. Данный эффект подтверждает возможность коррекции Ребамипидом-С3 низкоактивного воспаления СО, что в итоге приводит к устранению СПЭП и восстановлению целостности «дырявого кишечника». Исследователи считают, что именно этим цитопротекторным патогенетическим действием Ребамипида-С3 и объясняется столь выраженный клинический эффект препарата — купирование всех основных симптомов ФД и СРК.

Механизмы подавления низкоактивного воспаления под действием ребамипида уже были выявлены ранее в целом ряде работ. Это, в частности:

- повышение синтеза цитопротективных простагландинов;
- снижение активности ЦОГ-2, как и количества активных форм кислорода;
- ингибирование активности нейтрофилов;
- торможение продукции провоспалительных цитокинов;
- повышение проницаемости слизистой посредством увеличения экспрессии клаудинов.

Профессора М.Е. Стаценко, С.В. Туркина и соавт. рекомендуют коллегам включать Ребамипид-С3 в состав базовой терапии ФД, СРК или сочетания ФД и СРК в той же дозе 100 мг 3 раза в день и тем же курсом 8 недель, которые использовались в проведенном исследовании. ✕



Ребамипид-С3 купирует весь спектр гастроэнтерологических жалоб, снижающих качество жизни при синдроме раздраженного кишечника и его сочетании с ФД

ДВОЙНОЕ СОКРАЩЕНИЕ

Включенные в исследование ученых из Волгограда 60 пациентов были рандомизированы на 2 группы: 30 пациентов с ФД, СРК и ФД + СРК (16, 7 и 7 человек), которые 8 недель принимали Ребамипид-С3 в дозе 100 мг 3 раза в день в составе комплексной терапии. Еще 30 больных контрольных подгрупп с ФД, СРК и ФД + СРК (11, 7 и 12 человек) получали плацебо.

С помощью опросника «7 × 7» оценивались общее состояние пациента и выраженность жалоб со стороны ЖКТ, характерных для СРК и ФД: боль в животе и его вздутие, чувство жжения или переполнения в области живота, нарушения стула (запор, диарея). Уровни тревоги и депрессии определялись по данным опросника HADS. Безопасность терапии оценивалась по показателям трансаминаз (АЛТ, АСТ) и щелочной фосфатазы. Для диагностики СПЭП в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определялось содержание зонулина.

высоким показателем, наблюдалось во всех подгруппах больных с ФД, СРК и сочетания ФД и СРК. В подгруппах контроля отмечалась лишь тенденция к снижению данных психических расстройств.

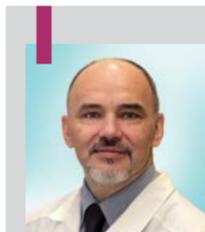
Назначение Ребамипида-С3 пациентам всех опытных подгрупп сопровождалось достоверным снижением уровня зонулина в отличие от контрольных подгрупп. Наибольшая разница наблюдалась между подгруппами «ФД-ребамипид» и «ФД-контроль». В первой уровень зонулина уменьшился в два раза, а во второй практически не изменился.

Использование Ребамипида-С3 продемонстрировало безопасность по показателям печеночных ферментов. Ни один пациент не сообщил о нежелательных явлениях.

Таким образом, исследование продемонстрировало, что Ребамипид-С3 может с успехом применяться для купирования симптомов ФД, СРК и коморбидности ФД и СРК. В работе А.И. Мартынова и соавт. (2020) уже

Микробиом кишечника и хронические заболевания печени

Получая 70 % кровоснабжения через портальную вену из кишечника, печень постоянно подвергается воздействию факторов, обусловленных происходящими в нем метаболическими процессами, зависящими от его микробиоты. Расскажем о них подробнее.



Станислав
Игоревич
СИТКИН

К.м.н., главный ученый секретарь Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий НИГ эпигенетики и метабеномики Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НИИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПО ОСИ

Между двумя этими органами существует тесное взаимодействие, именуемое осью «кишечник — печень». При нарушении кишечного барьера печень подвергается воздействию токсинов патогенной микрофлоры кишечника, а пусковым моментом для развития его дисфункции и дисбиоза может стать изменение физиологических процессов в печени. При лечении буквально всех ее хронических заболеваний (ХЗП) нужно учитывать состояние микробиоты.

Сегодня много говорят о мировом бремени болезней печени. И действительно, заболеваемость ХЗП, особенно неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), неуклонно растет, становясь не только всемирным медицинским, но и финансовым бременем. Глобальная распространенность НАЖБП, самой частой патологии вышеупомянутого органа, составляет около 25 %. Доля НАЖБП среди ХЗП соответствует 60–75 %, а общее число пациентов с заболеваниями печени в мире, по оценкам специалистов, находится в пределах 2,5–3,0 млрд человек.

Следует упомянуть о трех основных причинах смертности больных с ХЗП — это цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и хронический вирусный гепатит (ХВК). На долю цирроза и карциномы приходится 3,5 % всех смертей во всем мире. Цирроз как ведущий фактор смертности среди всех заболеваний печени ежегодно ставит точку в жизни более 1,3 млн своих жертв. В 2017 году в мире погибло примерно в 1,5 раза больше больных циррозом, чем в 1990 году. Рак печени, включая ГЦК, в 2018 году стал причиной почти 800 тыс. летальных исходов на нашей планете. Летальность при ХВК оценивается более чем в 1,2 млн случаев в год.

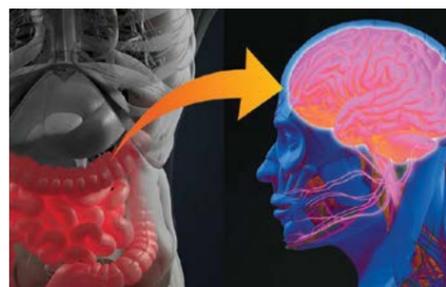
Вклад дисбиоза в патогенез ХЗП огромен: дисбиотические расстройства кишечника (ДРК) встречаются в большинстве случаев болезней печени, которые, в свою очередь, неблагоприятно влияют на кишечный микробиом. Наиболее существенные изменения в микробиоте обнаруживаются при НАЖБП, алкогольной болезни печени (АБП), ее циррозе, печеночной энцефалопатии, первичном склерозирующем холангите, ХВГ.

Изменения микробиоты обычно специфичны для каждого заболевания печени, но есть и некоторые общие особенности: уменьшение бактериального разнообразия;

эндотоксемия; относительное снижение полезных комменсальных бактерий, таких как *Lachnospiraceae*, а также относительный избыточный рост условно патогенных микроорганизмов и патобионтов (представители филума *Proteobacteria*, семейств *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Enterococcaceae*, *Porphyromonadaceae* и родов *Escherichia* и *Streptococcus*).

Наряду с таксономическими изменениями микробиоты кишечника у больных ХЗП развивается и так называемый функциональный (метаболический) дисбиоз. Нарушения микробного метаболизма могут играть даже более важную роль в патогенезе ХЗП, чем сдвиги в структуре микробиоты. Гипотеза о том, что дисбиоз кишечника обусловлен не столько изменениями состава микробиома, сколько нарушениями его метаболизма, а метаболом — более существенный предиктор дисбиоза, чем таксономические сдвиги микробиоты, широко обсуждается и все чаще подтверждается в научных исследованиях.

Метаболический потенциал бактериальных генов настолько высок, что заставляет рассматривать микробиом как своеобразный орган. Микробиота кишечника способна продуцировать множество биоактивных метаболитов, образующихся прежде всего в результате трансформации и деградации продуктов питания. Эти метаболиты играют ключевую роль во взаимодействии организма человека и микробиоты. Дисбаланс кишечного микробиома, как и связанные с ним метаболические расстройства, способствуют развитию и прогрессированию ХЗП. Кишечный микробиом, печень, иммунная система и центральная нервная система интенсивно «общаются» через кишечный барьер с помощью широкого спектра сигнальных молекул пищевого, бактериального и эндогенного происхождения.



Микробиота взаимодействует с организмом с помощью метаболитов, многие из них выполняют роль сигнальных молекул

СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

К основным молекулам и метаболитам, важным для понимания взаимосвязи микробиоты и ХЗП, относятся липополисахариды, желчные и короткоцепочечные жирные

кислоты, метаболиты холина (триметиламин — ТМА, триметиламин-N-оксид — ТМАО), триптофана (индол, индолуксусная, индолпропионовая, индолмолочная кислоты, триптамин, аминокислоты с разветвленной цепью), этанол, сукцинат, фенилуксусная кислота и некоторые другие метаболиты. Часть этих веществ выступает в роли важных факторов эндотоксемии, но некоторые выполняют и функции сигнальных и (или) регуляторных молекул.

Например, липополисахариды, которые часто выступают в роли эндотоксинов, поражающих в том числе клетки печени, представляют собой сложные биополимеры, обязательные структурные компоненты внешнего слоя наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Они обладают широкой биологической активностью, являясь не только эндотоксинами, но и соматическими антигенами и специфическими рецепторами бактериофагов.

Дисбиоз кишечника может способствовать развитию и прогрессированию ХЗП в направлении цирроза печени за счет эндотоксемии и дисфункции кишечного барьера, расстройства которого (так называемый дырявый кишечник) ведут к транслокации бактерий — проникновению из кишечного содержимого во внутреннюю среду организма. В этом случае бактериальные РНК могут активировать рецепторы TLR4 в клетках Купфера и других иммунных клетках печени, инициируя воспаление.

НАЖБП И МИКРОБИОМ

Развитие НАЖБП, как правило, коррелирует с целым рядом расстройств. Это ожирение, резистентность к инсулину, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия и метаболический синдром. Подтип НАЖБП, классифицируемый как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), может прогрессировать вплоть до развития фиброза и цирроза печени, а также ГЦК. Осложнения НАСГ становятся медицинским и экономическим бременем для пациентов и общества. Это более частая причина цирроза печени, чем вирусный гепатит. С 1990 по 2017 год распространенность компенсированного цирроза вследствие НАСГ увеличилась более чем в 2, а декомпенсированного — почти в 3 раза.

До недавнего времени в ходу была теория «двух ударов» в патогенезе НАЖБП. Первым ударом считался стеатоз, а вторым — стеатогепатит. Теорию «двух ударов» сменила гипотеза «множественных ударов». Она более точно отражает сложные механизмы, запускающие начало и прогрессирование НАЖБП. Речь идет о целом ряде патогенетических факторов (инсулинорезистентность, избыточный вес или ожирение, неправильное питание, диета или погрешности в ней, генетические и эпигенетические факторы). Но главными считаются расстройств по оси «кишечник — печень», играющие, возможно, ключевую роль в развитии НАЖБП.

Главными составными частями этой оси являются микробиота кишечника, бактериальные метаболиты и кишечный барьер.

Микробиота способна модулировать метаболизм желчных кислот и их синтез *de novo* в печени через механизм обратной связи. Эти кислоты представляют собой высокоэффективные сигнальные молекулы, влияющие на чувствительность к инсулину и жировой обмен в печени. Повреждение данного сигнального механизма инициирует начало НАЖБП. Теперь о кишечном барьере, проницаемость которого патологически повышает дисбиоз кишечника. В результате развивается метаболическая эндотоксемия с последующим стеатозом, стеатогепатитом и фиброзом печени на фоне активации рецепторов TLR4 в ее иммунных клетках, а также увеличение секреции ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и других факторов воспаления.

К развитию НАЖБП ведет и дефицит холина, важного компонента метаболизма клеток, их митохондрий и мембран. Дефицит холина может быть вызван не только недостатком в пище, но и высоким уровнем холин-утилизирующих бактерий, в основном представленных семейством *Enterobacteriaceae* и родом *Escherichia*. Кроме того, кишечные бактерии вырабатывают ферменты, которые катализируют превращение холина в токсичные метиламины (диметиламин и ТМА). Их метаболизм в печени и превращение в ТМАО способствуют печеночному воспалению. Изменения в количественном составе обитающих в толстой кишке представителей классов *Gamma*proteobacteria и *Erysipelotrichia* четко связаны как с дефицитом холина, так и развитием НАЖБП.

Итак, к ключевым факторам, ассоциированным с патогенезом НАЖБП в рамках гипотезы «множественных ударов», относятся:

- «дырявый кишечник», через который осуществляется транслокация бактерий и липополисахаридов с последующей активацией рецепторов TLR4, секрецией провоспалительных молекул и цитокинов, запускающих слабовыраженное воспаление печени;
- повышенная продукция этанола дисбиотической микробиотой кишечника, что может быть обусловлено инсулинозависимыми нарушениями активности алкогольдегидрогеназы печени;
- изменения метаболизма холина;
- нарушения обмена желчных кислот, приводящие к ухудшениям передачи сигналов их рецептором — фарнезоидным X-рецептором (FXR);
- изменения бактериальной продукции и кишечной абсорбции короткоцепочечных жирных кислот;
- нарушения гомеостаза аминокислот, обусловленные дисбиозом.

И это еще далеко не все выявленные в последние годы факторы патогенеза НАЖБП!

Дисбиотические изменения при НАЖБП очень вариabельны, но уже известно несколько общих закономерностей. Это увеличение доли в кишечной микробиоте представителей филума *Bacteroidetes* и рода *Bacteroides*, снижение доли филума

Рациональная терапия спастической абдоминальной боли

Диагностика причин боли в животе не проста и порой занимает недели и месяцы, а врач обязан облегчить страдания больного уже при первом обращении. Важная роль в комбинированной фармакотерапии абдоминальной боли (АБ) принадлежит спазмолитическим средствам растительного происхождения.

Согласно отчету Всемирной организации гастроэнтерологов и эндоскопистов (OMGE), точность диагностики причин абдоминальной боли (АБ) составляет лишь 50 %, а между появлением боли и верификацией диагноза проходит от 8 до 37 недель. У половины пациентов после первичного обследования причина боли так и остается невыясненной. Частота отрицательного результата диагностической лапаротомии достигает 60 %.*

В ПОИСКАХ ПРИЧИНЫ

Абдоминальная боль — один из самых частых поводов для обращений к врачу. Она бывает дистензионной (из-за растяжения стенок полых органов), перитонеальной (при переходе воспаления на париетальную брюшину или прободении органов желудочно-кишечного тракта [ЖКТ]), сосудистой (острое нарушение кровообращения в результате спазма или тромбоза артерий) и спастической. Последняя, вызванная спазмом гладких мышц ЖКТ, встречается чаще всего, в том числе при органической патологии (печеночная, желудочная, кишечная, панкреатическая колика), функциональных заболеваниях (синдром раздраженного кишечника [СРК]) и отравлениях.

Колика развивается приступообразно, уменьшается после применения тепла или спазмолитиков, часто иррадирует в спину, лопатку, поясницу. Сильные спастические АБ вызывают возбуждение пациента, заставляют его принимать вынужденное положение. Благодаря механизму висцеральных рефлексов возникают рвота, метеоризм и, что особенно опасно, аритмии и нарушение коронарного кровообращения.

При проведении дифференциального диагноза АБ особую трудность представляют ситуации, когда под маской боли гастроэнтерологической этиологии скрывается психогенная боль в животе, чаще всего появляющаяся на почве депрессии. Психогенная АБ отличается длительностью, монотонностью, диффузным характером и сочетанием с болевыми ощущениями других локализаций.

Под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с АБ. Изданные в 2015 году, они сохраняют актуальность и сейчас. В них подчеркивается необходимость приема спазмолитиков для купирования дискинезии ЖКТ и вызываемой ею боли еще до верификации диагноза, то есть с первого обращения пациента к врачу. Патогенетическое обоснование такого подхода обусловлено тем, что хронизация АБ связана с ремоделированием нервного волокна, несущего афферентную информацию в ЦНС. Длительная активация этого механизма, в том числе при хроническом гастрите, колите и холецистите, усугубляет повреждение соматосенсорного отдела нервной системы. В результате рецепторное поле расширяется, а порог возбуждения снижается, что ощущается пациентом как усиление боли. Чем дольше длится АБ, тем сложнее ее лечить, поэтому врач должен как можно раньше назначить пациенту

средства против спазма и боли. Без них современная стратегия борьбы с хронизацией АБ безуспешна.

Учитывая роль спазма как универсального звена в развитии АБ, ее устранение с помощью спазмолитиков патогенетически обосновано. Их применение рекомендовано экспертами РГА в качестве важнейшей медикаментозной составляющей лечения различной гастроинтестинальной патологии. Незаменимая роль в спазмолитической терапии принадлежит комбинированным фитопрепаратам.

РОЛЬ ФИТОПРЕПАРАТОВ

На разных этапах борьбы с АБ роль фитотерапии может быть вспомогательной или равноправной в комплексном лечении, а по мере долечивания и выздоровления она нередко становится основной. Перечислим преимущества растительных препаратов перед синтетическими:

- хорошая переносимость, более легкие побочные эффекты;
- не вызывают привыкания и снижения своего влияния;
- некоторые биологически активные вещества растений эффективны в отношении многих нейронных факторов АБ за счет воздействия на синаптическую трансмиссию через более широкий спектр механизмов (по сравнению с возможностями синтетических спазмолитиков). В результате удается эффективнее восстановить моторику гладких мышц, обеспечить безрецидивное течение заболевания, восстановить качество жизни;
- лекарственные растения хорошо совмещаются как между собой, так и с традиционными спазмолитиками;
- помимо купирования спастической боли, фитопрепараты в составе комбинированных спазмолитических средств оказывают важные для больного с АБ плейотропные эффекты (желчегонный, успокаивающий, избавляющий от тошноты, метеоризма со вздутием живота и др.).

На сайте Государственного регистра лекарственных средств представлены капли для приема внутрь Гастрогуттал® («МосФарма», Москва). Этот комбинированный фитопрепарат на основе настоек красавки, полыни, валерианы и мяты перечной отвечает требованиям современного подхода к лечению различных заболеваний, так как основа его фармакодинамического эффекта — выраженное спазмолитическое влияние на гладкую мускулатуру ЖКТ. Гастрогуттал® показан в качестве спазмолитика при гастроэнтерологической патологии, сопровождающейся коликами, включая гипо- и анацидный гастрит, хронические колит и холецистит, дискинезии желчевыводящих путей.

В 2019 году были опубликованы результаты отечественного исследования с участием 72 пациентов с СРК, у которых преобладали боли и жалобы на такие типичные расстройства ЖКТ, как вздутие живота, тяжесть, тошнота, метеоризм. Сравнивались эффекты двухнедельной терапии АБ Гастрогутталом® в комбинации с миотроп-

ным спазмолитиком мебеверином или только мебеверином плюс плацебо.

Статистически значимое снижение интенсивности АБ (по шкале ВАШ) было отмечено уже на третий день лечения Гастрогутталом® и мебеверином по сравнению с контрольной группой. К концу наблюдения интенсивность боли сократилась с исходного значения 6,8 балла до 4,7 в основной группе и только до 2,6 — в группе плацебо (отличие достоверно). Также при комбинированном лечении Гастрогутталом® и мебеверином наблюдались более высокие показатели комплаентности (94 % против 70 % в группе контроля). Обосновывая высокую приверженность лечению, пациенты указывали на то, что терапия Гастрогутталом®, помимо абдоминальной боли, существенно нивелировала вышеуказанные типичные симптомы СРК (тяжесть в животе и др.).

Частыми спутниками СРК становятся депрессия, раздражительность, эмоциональная лабильность и другие психические нарушения, которые вносят заметный вклад в развитие АБ в качестве психогенной составляющей. Плейотропный седативный компонент действия Гастрогуттала® описан в инструкции к препарату. Авторы обсуждаемого исследования подтвердили, что у пациентов с СРК такой эффект является выраженным и статистически достоверным. В первый день исследования и при завершающем визите больные заполняли шкалу тревоги и депрессии HADS. Указанные расстройства регистрировались более чем у 40 % пациентов. В группе «Гастрогуттал® + мебеверин» после курса лечения субклиническая тревога / депрессия сохранялась лишь у 6 % против 14 % испытуемых в группе контроля,

а клинически выраженная — у 3 % против 8 % соответственно.

Авторы исследования сделали вывод, что миотропный спазмолитик в сочетании с препаратом Гастрогуттал® является эффективным методом купирования болевого синдрома при СРК. Быстрый эффект такой терапии обеспечивает более высокий комплаенс, а также устранение психосоматического компонента тревоги и депрессии.

Наиболее важная задача врача, принимающего пациента с АБ, — выявить «красные флажки», то есть симптомы, характеризующие жизнеугрожающие травмы органов брюшной полости, как правило, требующие неотложной операции. Предшествующий прием спазмолитика Гастрогуттал®, в отличие от анальгетиков, не маскирует картину ургентной патологии ЖКТ, поскольку назначение спазмолитиков не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы ноцицепции и не затрудняет распознавание острой хирургической патологии.

Минимальное число противопоказаний и широкий спектр нозологий, при которых показан Гастрогуттал®, купирование вместе с висцеральной АБ любого генеза (органического и функционального) типичных симптомов со стороны ЖКТ (вздутия живота, тяжести, тошноты, метеоризма), а также ряда психических расстройств делает этот препарат высоко востребованным в практике гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов и врачей других специальностей. ✕

* Glasgow R.E. et al. Abdominal pain, including the acute abdomen. Philadelphia – London – Toronto – Montreal – Sydney – Tokyo 2003; 1: 80–90.

ГАСТРОГУТТАЛ®

ДЛЯ СПОКОЙСТВИЯ ЖИВОТА



Гастрогуттал®, комбинированный препарат растительного происхождения, отвечающий требованиям современного подхода в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Благодаря входящим в состав четырем растительным экстрактам **Гастрогуттал®** оказывает выраженное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ, снимая боль и дискомфорт в животе. А седативный эффект препарата снимает эмоциональное напряжение на фоне хронических болей в ЖКТ, в т. ч. при синдроме раздраженного кишечника.

Гастрогуттал® показан при различных болях в животе, вызванных спазмом гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, в том числе при гипо- и анацидном гастрите, хроническом колите, хроническом холецистите и дискинезии желчевыводящих путей.

ПОМОЩЬ ПРИ:

- ТЯЖЕСТИ
- СПАЗМАХ
- ВЗДУТИИ
- ТОШНОТЕ

Спрашивайте в аптеках!



МОСФАРМА ЗАО «МОСКОВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА»


ВАЛЕРИАНА


ПОЛЫНЬ


МЯТА


КРАСАВКА



КАПЛИ растительные

ГАСТРОГУТТАЛ®

23мл

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

РЕКЛАМА

Микробиом кишечника и хронические заболевания печени

«Окончание, начало на стр. 6»

Firmicutes, относительное увеличение филума Proteobacteria и семейства Enterobacteriaceae (особенно *Escherichia*).

Более тяжелый фиброз печени у пациентов с НАЖБП обычно коррелирует с преобладанием *Escherichia / Shigella* и *Enterobacteriaceae* в целом. Наряду с увеличением численности *Bacteroides* и *Escherichia* у пациентов с НАСГ численность бактерий родов *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Anaerosporebacter* и *Oscillospira* чаще всего уменьшается. У пациентов с НАЖБП и выраженным фиброзом печени (F3/F4) отмечается достоверное снижение доли грамположительных Firmicutes и увеличение доли грамотрицательных Proteobacteria (в том числе *Escherichia coli*).

У больных НАСГ и циррозом печени также выявлено увеличение доли грамотрицательных Porphyromonadaceae и Bacteroidaceae. Численность других грамотрицательных бактерий, таких как Succinivibrionaceae (*Proteobacteria*), *Parabacteroides* (Bacteroidetes) и *Allisonella* (класс Negativicutes, филум Firmicutes), также может увеличиваться при НАЖБП. При этом, как правило, снижается содержание бутират-продуцирующих бактерий, в том числе *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectale*.

Итак, в большинстве случаев при НАЖБП развивается специфический дисбиоз кишечника, характеризующийся отчетливым сдвигом в сторону увеличения численности эндотоксинпродуцирующих грамотрицательных бактерий, в первую очередь семейства Enterobacteriaceae и рода *Escherichia* (филум Proteobacteria), а также рода *Bacteroides* (филум Bacteroidetes).

Однако у пациентов с НАЖБП возрастает доля не всех грамотрицательных бактерий. Например, уровень представителей рода *Prevotella* (филум Bacteroidetes), наоборот,

снижается. Это указывает на потенциальное защитное действие. В то же время некоторые грамположительные бактерии могут способствовать прогрессированию заболевания. Например, выявлена положительная связь между активностью грамположительных бактерий рода *Ruminococcus* и выраженным фиброзом печени (F ≥ 2) у пациентов с НАЖБП.

Дисбаланс микробиоты кишечника, характеризующийся увеличением некоторых грамотрицательных таксонов (например, *Escherichia*), может наблюдаться уже на ранних стадиях НАЖБП. А вот прогрессирование заболевания связано уже с более сложными изменениями микробного состава. Не исключено, что разные стадии НАЖБП (от стеатоза к циррозу) сопровождаются специфическими изменениями микробиоты — от стеатоз-ассоциированного к цирроз-ассоциированному дисбиозу. Однако общая тенденция к увеличению грамотрицательных бактерий сохраняется как при фиброзе, так и циррозе печени.

Участие *Helicobacter pylori* в патогенезе таких заболеваний, как НАЖБП, ХВГ и ГЦК, еще обсуждается. Имеющиеся данные противоречивы. Недавние исследования показали, что инфекция *H. pylori* может быть независимым фактором риска НАЖБП, а также способна утяжелять ее течение за счет нарушения таких функций печени, как углеводный и липидный обмен. Однако эти исследования требуют продолжения, только тогда можно будет сделать более определенные выводы.

ПРОБЛЕМЫ ИЗ-ЗА АЛКОГОЛЯ

Более половины смертей от цирроза во всем мире связаны с употреблением алкоголя. Микробиота кишечника способствует развитию АБП различными путями. У больных алкогольным гепатитом дисбиоз кишечника приводит к увеличению

его проницаемости с транслокацией бактерий и липополисахаридов, нарушениям иммунной системы, усилению воспалительного процесса в печени и изменению микробного метаболизма. При этом дисбиоз при АБП развивается параллельно с поражением печени и характеризуется увеличением эндотоксин-продуцирующих бактерий и сокращением комменсальных таксонов. Для пациентов с алкогольным циррозом печени характерна более высокая относительная численность представителей Enterobacteriaceae и Halomonadaceae и пониженная — Lachnospiraceae, Ruminococcaceae и Clostridiales XIV кластера; более высокой эндотоксинемией и более низким индексом дисбиоза (отношение так называемых хороших таксонов к плохим). Недавнее российское исследование показало, что дисбиоз кишечника при АБП более выражен, чем при синдроме алкогольной зависимости без поражения печени, и характеризуется истощением комменсальных бактерий и повышением некоторых оральных видов, таких как *Lactobacillus salivarius*, *Veillonella parvula* и *Streptococcus salivarius*.

Особенностью страдающих как АБП, так и алкогольной зависимостью было преобладание в кишечнике бактерий из родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, что предполагает возможный пересмотр применения пробиотических продуктов у таких пациентов в пользу его ограничения.

ЦИРРОЗ И ДИСБИОЗ

Цирроз печени сопровождается прогрессирующими изменениями кишечной микробиоты, которые становятся все более выраженными при декомпенсации этой патологии. Микробный состав кишечника у больных циррозом печени характеризуется относительным уменьшением полезных комменсальных таксонов, таких как Lachnospiraceae, Ruminococcaceae и Clostridiales XIV кластера, а также повышением числа потенциальных патогенов и патобионтов, относящихся к филумам Proteobacteria, Fusobacteria и семействам Enterobacteriaceae, Bacteroidaceae, Staphylococcaceae, Streptococcaceae и Enterococcaceae.

Дисбиоз на фоне цирроза связан с прогрессированием эндотоксемии. На фоне сокращения количества полезных аутохтонных бактерий, увеличения числа патогенных, продуцирующих липополисахариды, повышается «дырявость», а значит, и проницаемость кишечника, усугубляется воспаление печени, в которой стартует цирротический процесс. Однако и дисбиоз нарастает при прогрессировании цирроза. Это подтверждается, например, повышением относительной численности грамотрицательных бактерий Enterobacteriaceae и Bacteroidaceae.

Индекс дисбиоза, предложенный в качестве надежного показателя для описания изменений микробиоты при прогрессировании цирроза печени, представляет собой отношение потенциально полезных бактерий (Lachnospiraceae + Ruminococcaceae + Clostridium XIV кластера + Veillonellaceae) в числителе к потенциально патогенным таксонам (Enterobacteriaceae + Bacteroidaceae) в знаменателе.

Индекс падает с развитием первого эпизода печеночной эклампсии и становится еще меньше у пациентов с декомпенсированным циррозом, а также у тех, кто впоследствии был госпитализирован. Колоссальная метагеномика выявила значительные различия между больными циррозом печени и здоровыми людьми более чем в 75 тыс. микробных генов. Интересно, что большинство патогенных кишечных бактерий (более 50 %), относительная численность которых была повышена у пациентов с циррозом, имели оральное происхождение.

Это свидетельствует о массовом вторжении в кишечник пациентов с циррозом печени тех видов бактерий, которые у здоровых людей находятся только в полости рта. В организме таких больных может развиваться не только бактериальный, но и грибковый дисбиоз. Поэтому соотношение Bacteroidetes/Ascomycota потенциально может использоваться в клинической практике для прогнозирования госпитализации пациентов с циррозом печени в последующие 3 месяца после проведения теста. ❌

**АБВ
ПРЕСС**

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО —
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru
medvedomosti.media
netoncology.ru

ГАЗЕТЫ

ЖУРНАЛЫ

Урология сегодня

Онкология Сегодня

ОНКОУРОЛОГИЯ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Российский Биотерапевтический Журнал

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Акушерство и гинекология

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

САРКОМЫ

Тазовая хирургия и онкология

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

MD-ONCO

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Реклама

iOS

ГСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАНИЕ

3 (04) / 2022

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Генеральный директор:
Леонид Маркович Наумов

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15
Тел. +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор:
Леонид Борисович Лазебник

Выпускающий редактор: И.В. Ковалева
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Шибакова

Директор по рекламе: А.Н. Русова
Руководитель проекта: О.А. Строковская

Дизайн и верстка: Ю.В. Перевисла
Корректор: А.С. Савельев

ПЕЧАТЬ
Отпечатано в типографии
ООО «Юнион Принт»,
Нижний Новгород,
Окский съезд, 2, к. 1.
Заказ №223018.

Общий тираж 5600 экз.

Бесплатная подписка на газету: www.abvpress.ru/subscribe

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78675 от 10 июля 2020 г.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.