

ISSN 2079-701X (Print)  
ISSN 2658-5790 (Online)



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 5

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

**GASTROENTEROLOGY**



**Учредитель и издатель:**  
ООО «Группа Ремедиум»

**Главный редактор:**

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,  
д. м. н., профессор

**Редакция:**

**Шеф-редактор:** Александр Хитров  
e-mail: khitrov@remedium.ru

**Ответственный за выпуск:** Ксения Кириллова

**Редакторы:** Людмила Головина, Юлия  
Чередниченко, Наталья Шпынова

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Мария Манзюк, Сергей Палилов,  
Светлана Шведова

**Отдел продвижения и распространения:**

Марина Ткачева, Андрей Качалин,  
podpiska@remedium.ru

**Автор обложки:** Владимир Цеслер©

**Адрес учредителя и редакции:**

105082, Россия, г. Москва,  
ул. Бакунинская, 71, стр. 10  
e-mail: remedium@remedium.ru

**Тел./факс:** +7 (495) 780-34-25  
(многоканальный).

**Для корреспонденции:**

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

**Сайт ООО «Группа Ремедиум»:** www.remedium.ru

**Сайт журнала:** www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной  
службе по надзору в сфере массовых  
коммуникаций, связи и охраны культурного  
наследия.

Свидетельство о регистрации  
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –  
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –  
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-  
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы  
не обязательно отражают точку зрения редак-  
ции, исключительные (имущественные) права с  
момента получения материалов принадлежат  
редакции. Любое воспроизведение материалов  
допускается с указанием ссылки на журнал.  
Редакция не несет ответственности за содер-  
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 апреля 2020 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита ABC

**Год основания журнала: 2007**

**Периодичность: 21 выпуск в год**

Цель журнала «**Медицинский совет**» – участие в последипломном образовании врачей пу-  
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной  
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-  
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-  
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-  
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,  
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал  
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-  
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-  
следованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических  
случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.  
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.  
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Фе-  
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-  
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-  
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,  
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-  
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-  
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

**Журнал индексируется в системах:**



**Перечень тематических выпусков журнала**

№1	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2020
№2	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	28.02.2020
№3	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.03.2020
№4	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.05.2020
№5	<b>Гастроэнтерология</b> <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	<b>30.05.2020</b>
№6	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.05.2020
№7	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна</i>	30.05.2020
№8	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2020
№9	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2020
№10	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2020
№11	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.07.2020
№12	Дерматология <i>Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>	30.09.2020
№13	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2020
№14	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	30.09.2020
№15	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2020
№16	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	30.10.2020
№17	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	30.10.2020
№18	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.10.2020
№19	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.11.2020
№20	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2020
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2020



**Founder and publisher:**  
 Remedium Group LLC

**Editor in Chief:**

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,  
 Dr. of Sci. (Med.), Prof.

**Editorial office:**

**Editor in Chief:** Aleksander Khitrov  
 e-mail: khitrov@remedium.ru

**Responsible to sign-off:** Ksenia Kirillova

**Editorial team:** Lyudmila Golovina,  
 Yulia Cherednichenko, Natalya Shpyanova

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,  
 Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:**

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,  
 podpiska@remedium.ru

**Cover Author:** Vladimir Tsesler©

**Address of the founder and editorial office:**

Bakuninskaya St, 71/10,  
 Moscow, 105082, Russia  
 e-mail: remedium@remedium.ru

**TeL./fax:** +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

**Website of Remedium Group LLC:** www.remedium.ru

**Website of the journal:** www.med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007  
 Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine.

The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on April 30, 2020.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

**Year of journal foundation: 2007**

**Publication frequency: 21 issues per year**

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

**The journal is indexed in the following systems:**



**List of thematic issues of the journal**

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2020
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2020
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.03.2020
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aidar A. Ishmukhametov</i>	30.05.2020
№5	<b>Gastroenterology</b> <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	<b>30.05.2020</b>
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.05.2020
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	30.05.2020
№8	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2020
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aidar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2020
№10	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2020
№11	Polyclinic <i>Issue chief editor Aidar A. Ishmukhametov</i>	30.07.2020
№12	Dermatology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2020
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2020
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2020
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2020
№16	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.10.2020
№17	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	30.10.2020
№18	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.10.2020
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2020
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aidar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2020
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aidar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2020

## Главный редактор журнала:

**Ишмухаметов Айдар Айратович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

## Главный редактор номера:

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

## Редакционный совет:

**Авдеев С.Н.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

**Алексеева Л.И.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

**Амарян Г.Г.**, д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

**Блохин Б.М.**, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

**Богачёв В.Ю.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

**Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas)**, доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

**Визель А.А.**, д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

**Вялкова А.А.**, д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

**Гарашенко Т.И.**, д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

**Гасилина Е.С.**, д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

**Гнусаев С.Ф.**, д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

**Захарова И.Н.**, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

**Ильина Н.И.**, д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

**Камилова А.Т.**, д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

**Каторкин С.Е.**, д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

**Королева И.А.**, д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

**Крюков А.И.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

**Кузденбаева Р.С.**, академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

**Курушина О.В.**, д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

**Мазуров В.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

**Мельникова И.Ю.**, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

**Меркулова Е.П.**, д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

**Мизерницкий Ю.Л.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

**Мишушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

**Михин В.П.**, д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

**Мкртумян А.М.**, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

**Насонов Е.Л.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

**Никитина И.Л.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

**Парфенов В.А.**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

**Рачин А.П.**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

**Русаков И.Г.**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

**Салухов В.В.**, д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

**Свиштушкин В.М.**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

**Семиглазов В.Ф.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

**Синопальников А.И.**, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

**Сушков С.А.**, к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

**Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja)**, больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

**Таранушенко Т.Е.**, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

**Трухан Д.И.**, д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

**Фассахов Р.С.**, д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

**Франческо Савино (Francesco Savino)**, д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

**Хилькевич Е.Г.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

**Шестакова М.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

**Шляхто Е.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

**Явелов И.С.**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



### Editor in Chief of the Journal:

**Aydar A. Ishmukhametov**, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

### Editor in Chief of the Issue:

**Igor V. Maev**, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

### Editorial review board:

**S.N. Avdeev**, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

**L.I. Alekseeva**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

**G.G. Amaryan**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

**B.M. Blokhin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

**V.Yu. Bogachev**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

**Yvan Vandeplass**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**A.A. Vizev**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

**A.A. Vjalkova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

**T.I. Garashchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**E.S. Gaslina**, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

**S.F. Gnusayev**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

**I.N. Zakharova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

**N.I. Il'ina**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

**A.T. Kamilova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**S.E. Katorkin**, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

**I.A. Koroleva**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

**A.I. Kryukov**, Dr. of Sci., Prof., Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**R.S. Kuzdenbaeva**, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

**O.V. Kurushina**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

**V.I. Mazurov**, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

**I.Yu. Mel'nikova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

**E.P. Merkulova**, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

**Yu.L. Mizernitskiy**, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

**O.N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

**V.P. Mikhin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

**A.M. Mkrtumyan**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

**E.L. Nasonov**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

**S.V. Nedogoda**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

**I.L. Nikitina**, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

**V.A. Parfenov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

**A.P. Rachin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

**I.G. Rusakov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

**S.V. Ryazantsev**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**V.V. Salukhov**, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

**V.M. Svistushkin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**V.F. Semiglazov**, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

**V.N. Serov**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

**E.V. Shlyakhto**, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

**A.I. Sinopalnikov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

**G.T. Sukhikh**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

**S.A. Sushkou**, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

**Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja)**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**T.E. Taranushenko**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

**D.I. Trukhan**, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

**R.S. Fassakhov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

**Francesco Savino**, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

**E.G. Khil'kevich**, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

**M.V. Shestakova**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

**I.S. Yavelov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

## Содержание

<b>Новости. Открытия и события</b> .....	7
--	---

### Заболевания пищевода и желудка

<b>Д.Н. Андреев, И.В. Маев, А.А. Самсонов</b> Значение пробиотиков в рамках оптимизации эффективности и безопасности эрадикационной терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> .....	9
<b>И.Г. Пахомова</b> Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере .....	18
<b>Т.Л. Пилат, В.В. Бессонов, М.М. Коростелева, И.В. Радыш, Р.А. Ханферьян</b> Клиническая эффективность витаминно-минеральных комплексов в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта .....	24
<b>И.А. Викторова, Д.И. Трухан, Д.С. Иванова</b> Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированных энтеропатий .....	30

### Заболевания печени

<b>Е.И. Безвуляк, В.А. Башарин, А.В. Епифанцев, В.П. Куценко, П.В. Селиверстов</b> Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний .....	42
<b>Т.Е. Полунина</b> Алкогольная болезнь печени. Клинический пример .....	50
<b>М.В. Маевская, М.С. Жаркова</b> Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени .....	62
<b>В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, Е.Г. Горчилова, О.С. Ржавичева, А.Г. Борисов</b> Возможности применения энтеросорбента в комбинированной терапии больных описторхозом с кожным синдромом .....	70
<b>А.Р. Рейзис</b> Урсодеоксихолевая кислота и неожиданные сферы ее применения .....	77

### Заболевания кишечника

<b>Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева</b> Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта .....	87
<b>Ю.О. Шульпекова, В.Ю. Русяев, Д.А. Шептулин, Н.В. Шульпекова</b> Сочетание функциональных заболеваний органов пищеварения .....	96
<b>В.Н. Дроздов, К.И. Арефьев, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших</b> Клиническая эффективность препаратов на основе пробиотических штаммов <i>Saccharomyces boulardii</i> .....	104
<b>Т.Л. Александров, И.Л. Халиф, А.Ю. Халиф, З.Р. Хисматуллина, М.В. Шапина</b> Болезни кожи и воспалительные заболевания кишечника. Обзор литературы .....	114
<b>Е.В. Ших, С.А. Соловьева, А.В. Перков</b> Синергизм компонентов как основной подход к формированию пробиотического комплекса .....	120

## Content

<b>News, discoveries and events</b> .....	7
---	---

### Diseases of the esophagus and stomach

<b>D.N. Andreev, I.V. Maev, A.A. Samsonov</b> The importance of probiotics in optimizing the efficacy and safety of Helicobacter pylori infection eradication therapy. ....	9
<b>I.G. Pakhomova</b> Gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. Potential for therapeutic adjustment in terms of clinical case management .....	18
<b>T.L. Pilat, V.V. Bessonov, M.M. Korosteleva, I.V. Radysh, R.A. Khanferyan</b> Clinical efficacy of vitamin-mineral complexes in the treatment of diseases of the gastrointestinal tract ..	24
<b>I.A. Viktorova, D.I. Trukhan, D.S. Ivanova</b> Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies .....	30

### Liver diseases

<b>E.I. Bezvulyak, V.A. Basharin, A.V. Epifantsev, V.P. Kutsenko, P.V. Seliverstov</b> Prevention options of toxic drug-induced liver disease in patients with chemotherapy of oncological diseases .....	42
<b>T.E. Polunina</b> Alcoholic liver disease. Clinical example .....	50
<b>M.V. Maevskaya, M.S. Zharkova</b> Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. ....	62
<b>V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, J.L. Tonkikh, E.G. Gorchilova, O.S. Rzhavicheva, A.G. Borisov</b> Possibilities of application of enterosorbent in combined therapy of opistorchosis patients with skin syndrome. ....	70
<b>A.R. Reyzis</b> Ursodeoxycholic acid and its unexpected application areas .....	77

### Bowel disease

<b>D.N. Andreev, D.T. Dicheva</b> A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases .....	87
<b>Y.O. Shulpekova, V.Yu. Rusyaev, D.A. Sheptulin, N.V. Shulpekova</b> Combination of functional disorders of the digestive organs .....	96
<b>V.N. Drozdov, K.I. Arefev, S.Yu. Serebrova, E.V. Shikh</b> Clinical efficacy of drugs based on probiotic strains of Saccharomyces boulardii. ....	104
<b>T.L. Alexandrov, I.L. Khalif, A.Yu. Khalif, Z.R. Khismatullina, M.V. Shapina</b> Skin diseases and inflammatory bowel diseases. Literature review .....	114
<b>E.V. Shikh, S.A. Solovieva, A.V. Perkov</b> Synergism of components as the main approach to creation of a probiotic complex. ....	120

# Значение пробиотиков в рамках оптимизации эффективности и безопасности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

**Д.Н. Андреев** , ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru  
**И.В. Маев**, ORCID: 0000-0001-6114-564X, e-mail: ProRekt-02@msmsu.ru  
**А.А. Самсонов**, ORCID: 0000-0001-5617-7110, e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

## Резюме

За последнее десятилетие было опубликовано большое количество крупных работ, анализирующих эффективность включения пробиотиков в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Одним из катализаторов научной активности в этом направлении, несомненно, является негативный тренд, связанный со снижением эффективности классических схем эрадикационной терапии, наблюдаемый во всем мире. На сегодняшний день результаты сразу нескольких метаанализов демонстрируют, что добавление определенных штаммов пробиотиков в стандартные схемы эрадикационной терапии способствует увеличению эффективности эрадикации, а также снижению частоты побочных явлений со стороны ЖКТ, связанных с проводимым лечением. Механизмы, позволяющие повысить эффективность эрадикационной терапии при применении пробиотиков, продолжают активно изучаться. В ряде работ была показана антагонистическая роль некоторых штаммов пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo*. В частности, пробиотики могут секретировать антибактериальные вещества, включая короткоцепочечные жирные кислоты, молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцин. Пробиотики могут препятствовать колонизации *H. pylori* за счет конкурентного ингибирования адгезии микроорганизма к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка. Отдельно стоит отметить, что важный вклад пробиотики вносят в усиление протективных свойств слизистой барьера желудка. Пробиотики способны увеличивать экспрессию MUC1, MUC2 и MUC3, а также восстанавливать скомпрометированные белки плотных контактов клеток, тем самым стабилизируя структурно-функциональную целостность слизистого слоя барьера желудка. Пробиотики способны модулировать иммунный ответ макроорганизма, снижая продукцию провоспалительных цитокинов, участвующих в хемотаксисе и активации иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке желудка.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикация, эрадикационная терапия, амоксициллин, кларитромицин, пробиотики, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*

**Для цитирования:** Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А. Значение пробиотиков в рамках оптимизации эффективности и безопасности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2020;(5):9–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-9-16.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The importance of probiotics in optimizing the efficacy and safety of *Helicobacter pylori* infection eradication therapy

**Dmitry N. Andreev** , ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru  
**Igor V. Maev**, ORCID: 0000-0001-6114-564X, e-mail: ProRekt-02@msmsu.ru  
**Aleksey A. Samsonov**, ORCID: 0000-0001-5617-7110, e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

## Abstract

Over the past decade, a large number of major studies have been published analysing the efficacy of including probiotics in the eradication therapy regimens of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. One of the catalysts for scientific activity in this direction is undoubtedly the negative trend associated with the decrease in the effectiveness of classical eradication therapy regimens observed all over the world. To date, the results of several meta-analyses show that the addition of certain strains of probiotics to standard eradication therapy regimens increases the efficiency of eradication therapy as well as reduces the frequency of side effects of the gastrointestinal tract associated with the treatment. Mechanisms allowing to increase the efficacy of eradication therapy when using probiotics are still being actively studied. The antagonistic role of some strains of probiotics against *H. pylori* both *in vitro* and *in vivo* has been shown in some works. In particular, probiotics can secrete antibacterial substances including short-chain fatty acids, lactic acid, hydrogen peroxide and bacteriocin. Probiotics can prevent the colonization of *H. pylori* by competitively inhibiting the adhesion of the microorganism to the epithelial cells of the gastric mucosa. It should be separately noted that probiotics make an important contribution to strengthening the protective properties of the gastric mucosal barrier. Probiotics are able to increase the expression of MUC1, MUC2 and MUC3, as well as restore the compromised proteins of dense contacts of cells, thus stabilizing the structural and functional integrity of the mucous layer of the gastric barrier. Probiotics are able to modulate the immune response of the macroorganism, reducing the production of pro-inflammatory cytokines involved in the chemotaxis and activation of immunocompetent cells in the gastric mucosa.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, eradication therapy, amoxicillin, clarithromycin, probiotics, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*

**For citation:** Andreev D.N., Maev I.V., Samsonov A.A. The importance of probiotics in optimizing the efficacy and safety of *Helicobacter pylori* infection eradication therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):9–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-9-16.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

*Helicobacter pylori* — это микроаэрофильные спиралевидные грамотрицательные бактерии, которые колонизируют слизистую оболочку желудка человека и являются ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны [1, 2]. Последние систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что данным микроорганизмом инфицировано более половины населения развивающихся стран [3, 4]. Данный эпидемиологический тренд характерен и для России [5–7].

Вариабельность паттерна развития *H. pylori*-ассоциированного заболевания у инфицированных лиц обусловлена различными вирулентными и патогенными свойствами бактериального штамма, генетическими особенностями макроорганизма, а также средовыми факторами [1]. В целом *H. pylori*-ассоциированный хронический гастрит развивается у всех инфицированных лиц, тогда как риск развития язвенной болезни в течение жизни составляет 10–20%, рака желудка – 1–2%, а MALT-лимфомы желудка – 0,01–0,1% [1, 8, 9]. На сегодняшний день эрадикационная терапия (ЭТ) инфекции *H. pylori* рассматривается как основная тактика, позволяющая снизить риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), ассоциированных с инфицированием данным микроорганизмом [10–13]. Вместе с тем современный этап клинического применения ЭТ характеризуется негативными трендами, главными из которых являются [1, 2, 14–16]:

- снижение эффективности классических схем эрадикации, коррелирующее с ростом распространенности резистентных штаммов *H. pylori* в популяции;
- повышение риска развития побочных явлений на фоне эрадикации ввиду консенсусных рекомендаций по пролонгации классических схем ЭТ до 14 дней.

Вышеназванные обстоятельства определяют актуальность поиска возможностей оптимизации ЭТ, позволяющих не только повысить уровень эффективности эрадикации, но и улучшить аспекты безопасности и переносимости лечения.

## ПРОБЛЕМЫ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В XXI ВЕКЕ

Сегодняшний этап изучения инфекции *H. pylori* связан с негативным трендом снижения эффективности классических схем эрадикации, что коррелирует с ростом количества резистентных к антибиотикам штаммов бактерии в популяции [1, 17]. Действительно, согласно последним метаанализам, опубликованным в 2020 г., эффективность одной из самых применяемых в клинической практике схем эрадикации – тройной схемы (ингибитор протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин) – находится на довольно низком уровне (около 71–74,8% при анализе ИТТ) [18, 19]. Недавние исследования, проведенные в России, также демонстрируют субоптимальную эффективность 10-дневных курсов данного протокола в нашей

стране [20–22]. Согласно данным Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori* (European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection; «Hp-EuReg»), эффективность эрадикации при использовании тройной терапии (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин) при анализе РР составила 67,6% при 7-дневном курсе, 81,1% при 10-дневном и 86,7% при 14-дневном курсе [23].

Безопасность и переносимость ЭТ являются важными элементами эффективного лечения, т. к. от этих факторов зависит комплаенс пациентов [14]. Согласно литературным данным, при назначении стандартных схем ЭТ побочные эффекты развиваются в высоком проценте случаев и могут достигать 50% [24]. Как правило, данные побочные явления не носят серьезный характер, однако в 3–10% случаев требуют отмены назначенной терапии в связи с ее непереносимостью пациентами [25]. При этом риск развития побочных явлений коррелирует с длительностью курса лечения, который, согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт V (2015), Торонтского консенсуса (2016) и Американской коллегии гастроэнтерологов (2017), должен быть пролонгирован до 14 дней [26–28]. В наиболее крупном метаанализе по данной проблеме было продемонстрировано, что риск развития побочных явлений при применении ЭТ варьирует от 14 до 34%, в среднем составляя 24% [29]. Каждый из антибактериальных препаратов обладает индивидуальным профилем безопасности и потенциальным риском развития побочных явлений, спектр которых крайне гетерогенен [30, 31]. Так, при назначении кларитромицина наиболее часто (≥10%) возможны умеренные диспепсические расстройства, тошнота, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия) [14]. При приеме амоксициллина побочные явления встречаются несколько реже и чаще всего представлены нарушениями со стороны ЖКТ (диарея, тошнота) и сыпью с преимущественной локализацией на конечностях и лице [14, 30]. Крайне редко возможно развитие аллергических реакций вплоть до анафилактического шока и отека Квинке [14].

Таким образом, с учетом субоптимального профиля эффективности и безопасности классической тройной схемы ЭТ особую актуальность приобретают аспекты ее оптимизации [32]. В этом направлении многообещающие результаты продемонстрированы при добавлении препарата висмута или ребамипида в состав схем эрадикации [33, 34]. Помимо этого, в настоящее время достаточно перспективным представляется добавление пробиотиков к протоколам ЭТ [35–37].

## ПРОБИОТИКИ В СХЕМАХ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

За последнее десятилетие было опубликовано большое количество работ, анализирующих эффективность включения пробиотиков в схемы ЭТ. Действительно, в настоящий момент адьювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы ЭТ представляется многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения [1, 36, 37].

Согласно определению Продовольственной и сельскохозяйственной ООН (Food and Agriculture Organization, FAO), пробиотики являются живыми микроорганизмами, принимаемыми внутрь в установленных количествах, оказывающими благотворное влияние на организм [38]. Ключевая роль пробиотиков заключается в коррекции дисбиоза кишечника – патологических сдвигов количественного и качественного состава микробиоты кишечника [39]. Помимо этого, пробиотики потенциально способны снизить или нивелировать негативные эффекты антибактериальной терапии на организм человека [37]. Благоприятное воздействие пробиотиков связано с конкурентным ингибированием адгезии патогенов к эпителиоцитам слизистой оболочки кишечника [40]. В ряде исследований было показано, что при применении пробиотиков улучшается барьерная функция кишечника за счет повышения продукции муцина [41]. Наиболее широко известными пробиотиками являются бактерии, принадлежащие к порядку *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. rhamnosus*) и *Bifidobacterium* [42].

В ряде работ была показана антагонистическая роль некоторых штаммов пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo* (*pac.*) [37, 38]. В частности, пробиотики могут секретировать антибактериальные вещества, включая короткоцепочечные жирные кислоты, молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцин [43]. Молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты проявляют интенсивную антибактериальную способность из-за их неполной ионизации [37]. Так, недиссоциированная форма этих органических кислот может повреждать клетки *H. pylori*, действуя в качестве протонных носителей, которые индуцируют ацидификацию цитоплазмы и накопление токсичного аниона в клетках микроорганизма [44]. Помимо этого, молочная кислота может

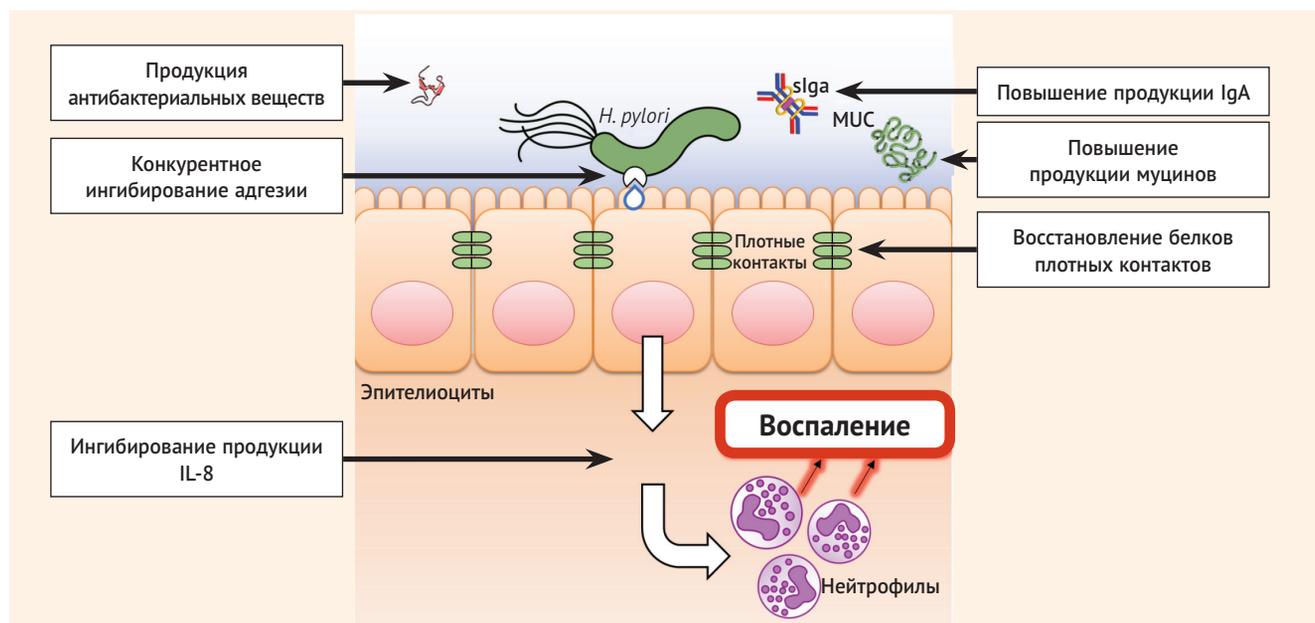
подавлять активность уреазы *H. pylori*, необходимой для локального поддержания благоприятного для бактерии pH [45]. Перекись водорода, продуцируемая пробиотиками, может вызывать окислительное повреждение патогенных белков, мембранных липидов и ДНК, образуя активные формы кислорода, что приводит к повреждению клетки *H. pylori* [46]. Кроме того, некоторые пробиотики могут продуцировать бактериоцины, представленные термостабильными пептидами, которые оказывают прямое антибактериальное действие по отношению к *H. pylori* [47].

Пробиотики могут препятствовать колонизации *H. pylori* за счет конкурентного ингибирования адгезии микроорганизма к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка [37]. Действительно, некоторые штаммы *Lactobacillus* с высокой аффинностью к эпителию желудка напрямую конкурируют с *H. pylori* за связь со специфическими адгезионными белками, локализующимися на апикальной поверхности эпителиоцитов [48]. Более того, некоторые из них способны ингибировать экспрессию гена адгезии *sabA* самого микроорганизма [49].

Отдельно стоит отметить, что важный вклад пробиотики вносят в усиление протективных свойств слизистого барьера желудка [37, 38]. Известно, что *H. pylori* подавляет экспрессию генов *MUC1* и *MUC5AC* в клеточной линии желудка человека, инициируя дестабилизацию слизистого слоя *in vivo* [50]. Пробиотики способны увеличивать экспрессию *MUC1*, *MUC2* и *MUC3*, а также восстанавливать скомпрометированные белки плотных контактов клеток, тем самым стабилизируя структурно-функциональную целостность слизистого слоя барьера желудка [51].

Пробиотики способны модулировать иммунный ответ макроорганизма, снижая продукцию провоспалительных цитокинов, участвующих в хемотаксисе и активации

- **Рисунок.** Механизмы антагонистического действия пробиотиков по отношению к *H. pylori*
- **Figure.** Mechanisms of antagonistic action of probiotics against *H. pylori*



- **Таблица.** Результаты наиболее релевантных метаанализов по применению пробиотиков в рамках ЭТ инфекции *H. pylori* (2015–2019 гг.)
- **Table.** Results of the most relevant meta-analyses on the use of probiotics in *H. pylori* infection ET (2015–2019)

Автор, год	Количество включенных контролируемых исследований (n пациентов)	Влияние на эффективность	Влияние на частоту побочных явлений
Lv Z. et al., 2015 [55]	21 (3 814)	ОШ 1,12 (95% ДИ: 1,06–1,19)	ОШ 0,60 (95% ДИ: 0,40–0,91)
Lü M. et al., 2016 [56]	13 (2 306)	ОШ 1,15 (95% ДИ: 1,10–1,20)	ОШ 0,71 (95% ДИ: 0,54–0,94)
Lau C.S. et al., 2016 [57]	30 (4 302)	ОШ 1,12 (95% ДИ: 1,09–1,15)	Не рассчитывалось
Feng J.R. et al., 2017 [58]	29 (3 122 – дети)	ОШ 1,19 (95% ДИ: 1,13–1,25)	ОШ 0,49 (95% ДИ: 0,38–0,65)
Yu M. et al., 2019 [59]	11* (724)	ОШ 1,16 (95% ДИ: 1,08–1,25)	ОШ 0,36 (95% ДИ: 0,17–0,74)
Fang H.R. et al., 2019 [60]	5* (484 – дети)	ОШ 1,19 (95% ДИ: 1,07–1,33)	ОШ 0,47 (95% ДИ: 0,19–1,17)
Shi X. et al., 2019 [61]	40 (8 924)	ОШ 1,14 (95% ДИ: 1,10–1,18)	ОШ 0,47 (95% ДИ: 0,39–0,56)

\* Включались исследования с применением исключительно *Lactobacillus* spp.

иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке желудка [37, 38]. Так, многочисленные исследования показали, что пробиотические штаммы, такие как *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* и *L. rhamnosus*, снижают экспрессию IL-8 в эпителиоцитах, инфицированных *H. pylori* [52–54].

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., а также *Saccharomyces boulardii* [32, 37]. На сегодняшний день результаты сразу нескольких последних метаанализов, проведенных с 2015 по 2019 г., демонстрируют, что добавление пробиотиков в стандартные схемы ЭТ способствует увеличению эффективности эрадикации, а также снижению частоты побочных явлений со стороны ЖКТ, связанных с проводимым лечением, особенно диареи и нарушения вкусового восприятия (табл.) [55–61]. Согласно последнему крупнейшему метаанализу, обобщившему результаты 40 исследований, пробиотики достоверно повышают эффективность эрадикации (ОШ 1,140, 95% ДИ 1,101–1,180) и способствуют снижению частоты побочных явлений (ОШ 0,470, 95% ДИ 0,391–0,565) [61].

Изученными в схемах эрадикационной терапии в рамках рандомизированных контролируемых исследований пробиотиками, доступными на территории России, являются препараты, содержащие *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648, а также мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет (ADM Protexin., Великобритания) [1, 32]. Стоит отметить, что мультиштаммовые пробиотики характеризуются более высокой антибактериальной активностью по сравнению с отдельными штаммами за счет потенцирования действия друг друга. В состав комплекса Бак-Сет входят 14 штаммов живых пробиотических бактерий, препарат помогает восстановить микрофлору кишечника и минимизировать негативное влияние антибактериальных препаратов, входящих в состав схем ЭТ, на ЖКТ. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 66 *H. pylori*-инфицированных пациентов в возрасте 3–14 лет в основной группе, получавшей на фоне классической тройной ЭТ Бак-Сет, эрадикация была достигнута у 90% пациентов, тогда как в контрольной группе, получавшей плацебо, – только у 70% [62]. Различия между группами оказались статистически достоверны ( $p = 0,04$ ). Частота побочных явлений (диарея и рвота) в группе Бак-Сета

была существенно ниже, чем в группе плацебо [62]. Полученные в исследовании результаты позволяют рекомендовать мультиштаммовые пробиотики в качестве препаратов, способствующих повышению эффективности ЭТ и снижению частоты побочных явлений на ее фоне.

У нас есть собственный опыт применения мультиштаммового пробиотика Бак-Сет в рамках 14-дневной классической тройной ЭТ (параллельно с последующей пролонгацией на 2 недели после курса эрадикации). В нашей серии клинических наблюдений из 9 пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией уровень успешной эрадикации составил 88,9% (8/9), тогда как частота побочных явлений со стороны ЖКТ оказалась минимальна (ни одного случая диареи и лишь один случай дисгевзии у девушки 19 лет).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оптимизация ЭТ инфекции *H. pylori* является актуальной задачей современной гастроэнтерологии. За последнее десятилетие было опубликовано большое количество крупных работ, анализирующих эффективность включения пробиотиков в схемы ЭТ. Одним из катализаторов научной активности в этом направлении, несомненно, является негативный тренд, связанный со снижением эффективности классических схем ЭТ, наблюдаемый во всем мире. На сегодняшний день результаты сразу нескольких последних метаанализов демонстрируют, что добавление определенных штаммов пробиотиков в стандартные схемы ЭТ способствует увеличению эффективности эрадикации, а также снижению частоты побочных явлений со стороны ЖКТ, связанных с проводимым лечением. Эти данные позволяют предположить, что в схемах ЭТ целесообразнее использовать мультикомпонентные пробиотики, которые характеризуются более высокой антибактериальной активностью по сравнению с отдельными штаммами, за счет потенцирования действия друг друга. На сегодняшний день на российском рынке пробиотиков мультипробиотиком с широким спектром полезных микроорганизмов, эффективность которого была доказана в рамках РКИ, является Бак-Сет.



Поступила/Received: 26.02.2020  
Поступила после рецензирования/Revised: 16.03.2020  
Принята в печать/Accepted: 18.03.2020

## Список литературы

1. Маев И.В., Андреев Д.Н. *Инфекция Helicobacter pylori и ассоциированные заболевания*. М.: Ремедиум; 2018. Режим доступа: <https://remedium.ru/public/books/infektsiya-helicobacter-pylori-i-assotsiirovannye-zabolevaniya/>.
2. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. Helicobacter pylori Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):605–615. doi: 10.1007/s11938-018-0209-8.
3. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
4. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. doi: 10.1111/apt.14561.
5. Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П., Соленова Л.Г., Герман С.В., Модестова А.В., Кислицин В.А. Изучение территориального распределения инфицированности Helicobacter pylori трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. *Гигиена и санитария*. 2013;92(5):79–82. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20686785>.
6. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Изучение динамики превалентности инфекции, обусловленной Helicobacter pylori, среди различных возрастных групп населения Санкт-Петербурга в 2007–2011 годах. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(4):741–746. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-dinamiki-prevalentnosti-infektsii-obuslovlennoy-helicobacter-pylori-sredi-razlichnyh-voznrastnyh-grupp-naseleniya-sankt-peterburga>.
7. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Буторова Л.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Войнован И.Н., Эмбунтиекс Ю.В. Распространенность Helicobacter pylori среди медицинских работников Москвы и Казани по данным 13С-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):40–49. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
8. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–490. doi: 10.1128/CMR.00054-05.
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека*. 2016;6(6):24–33. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32883>.
10. Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Токарева Л.И., Чебаненко Е.В. Приверженность врачей первичного звена рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2019;15(36):22–31. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-22-31.
11. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
12. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y., Wu M.S., Lin J.T. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676–682. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302240.
13. Войнован И.Н., Эмбунтиекс Ю.В., Мареева Д.В., Колбасников С.В., Бордин Д.С. Н. pylori как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):535–547. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-052.
14. Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А. и др. Безопасность эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: систематизация литературных данных. *Pharmateca*. 2017;13(7):71–79. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/35331>.
15. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбунтиекс Ю.В., Nyssen O.P., Megraud F., O'Morain C., Gisbert J.P. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):12–18. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567.
16. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;4(4):103–110. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29970217>.
17. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности Helicobacter pylori. *Медицинский совет*. 2013;10(1):11–15. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1116>.
18. Murata M., Sugimoto M., Mizuno H., Kanno T., Satoh K. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line Helicobacter Pylori Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2). pii: E543. doi: 10.3390/jcm9020543.
19. Li B., Lan X., Wang L., Zhao J., Ding J., Ding H., Lei J., Wei Y., Zhang W. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for Helicobacter pylori: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020;142:104075. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104075.
20. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):75–81. doi: 10.17116/terarkh201688475-81.
21. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Самсонов А.А., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27–32. doi: 10.26442/terarkh201890827-32.
22. Велиев А.М., Маев И.В., Андреев Д.Н. и др. Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с Helicobacter pylori-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):28–33. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000382.
23. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-Eureg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):35–42. doi: 10.26442/terarkh201890235-42.
24. Peura D.A. Treatment of Helicobacter pylori infection. In: Wolfe M.M. (ed.). *Therapy of digestive disorders*. Philadelphia: Elsevier; 2006. 277 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/therapy-of-digestive-disorders/9781416003175>.
25. Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A., Ferguson A., Palmer K.R. Successful Helicobacter pylori eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(1):47–50. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00350.x.
26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
27. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., Fischbach L., Gisbert J.P., Hunt R.H. et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51–69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
28. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
29. Li B.Z., Threapleton D.E., Wang J.Y., Xu J.M., Yuan J.Q., Zhang C. et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052.
30. Cunha B.A. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am*. 2001;85(1):149–185. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70309-6.
31. Cerny A. Side effects and consequences of frequently used antibiotics in clinical practice. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996;126(13):528–534.
32. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84–90. doi: 10.17116/terarkh201789284-90.
33. Ko S.W., Kim Y.J., Chung W.C., Lee S.J. Bismuth supplements as the first-line regimen for Helicobacter pylori eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12565. doi: 10.1111/hel.12565.
34. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9). pii: E1498. doi: 10.3390/jcm8091498.
35. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Войнован И.Н., Колбасников С.В. Роль пробиотиков в лечении хеликобактерной инфекции. *Фарматека*. 2017;6(6):65–69. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34749>.
36. Kamiya S., Yonezawa H., Osaki T. Role of Probiotics in Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1149:243–255. doi: 10.1007/5584\_2019\_369.
37. Ji J., Yang H. Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter pylori Antibiotic Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3). pii: E1136. doi: 10.3390/ijms21031136.

38. Reid G. *Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics*. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina; 2001, p. 1–34. Available at: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
39. Sebastián Domingo JJ. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417–429. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.12.003.
40. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Their Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):39–51. doi: 10.1177/1756283X12459294.
41. Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121(3):580–591. doi: 10.1053/gast.2001.27224.
42. Feldman M, Friedman L.S., Brandt L.J. (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Saunders; 2015. Available at: <https://www.us.elsevierhealth.com/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set-9781455746927.html>.
43. Homan M., Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10644–10653. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10644.
44. Poppi L.B., Rivaldi J.D., Coutinho T.S., Astolfi-Ferreira C.S., Piantino Ferreira A.J., Mancilha I.M. Effect of *Lactobacillus* sp. isolates supernatant on *Escherichia coli* O157:H7 enhances the role of organic acids production as a factor for pathogen control. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2015;35(4):353–359. doi: 10.1590/S0100-736X2015000400007.
45. Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A.L. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):812–818. doi: 10.1093/jn/137.3.812S.
46. Batdorj B., Trinetta V., Dalgalarondo M., Prévost H., Dousset X., Ivanova I. et al. Isolation, taxonomic identification and hydrogen peroxide production by *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* T31, isolated from Mongolian yoghurt: inhibitory activity on food-borne pathogens. *J Appl Microbiol*. 2007;103(3):584–593. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03279.x.
47. Boyanova L., Gergova G., Markovska R., Yordanov D., Mitov I. Bacteriocin-like inhibitory activities of seven *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strains against antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* strains. *Lett Appl Microbiol*. 2017;65(6):469–474. doi: 10.1111/lam.12807.
48. Mukai T., Asasaka T., Sato E., Mori K., Matsumoto M., Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;32(2):105–110. doi: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00541.x.
49. de Klerk N., Maudsdotter L., Gebreegziabher H. et al. *Lactobacilli* Reduce *Helicobacter pylori* Attachment to Host Gastric Epithelial Cells by Inhibiting Adhesion Gene Expression. *Infect Immun*. 2016;84(5):1526–1535. doi: 10.1128/IAI.00163-16.
50. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.S., Sternberg L.R., Bresalier R.S. Inhibition of gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1072–1079. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70360-X.
51. Suez J., Zmora N., Segal E., Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716–729. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x.
52. Thiraworawong T., Spintler J.K., Werawatganon D., Klaikeaw N., Venable S.F., Versalovic J., Tumwasorn S. Anti-inflammatory properties of gastric-derived *Lactobacillus plantarum* XB7 in the context of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19(2):144–155. doi: 10.1111/hel.12105.
53. Song H., Zhou L., Liu D., Ge L., Li Y. Probiotic effect on *Helicobacter pylori* attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):1551–1562. doi: 10.3892/etm.2019.7742.
54. Chen Y.H., Tsai W.H., Wu H.Y., Chen C.Y., Yeh W.L., Chen Y.H. et al. Probiotic *Lactobacillus* spp. act Against *Helicobacter pylori*-induced Inflammation. *J Clin Med*. 2019;8(1). pii: E90. doi: 10.3390/jcm8010090.
55. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–716. doi: 10.3892/etm.2015.2174.
56. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G., Zhou X. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743.
57. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2016;9:275–289. doi: 10.2147/IDR.S117886.
58. Feng J.R., Wang F., Qiu X., McFarland L.V., Chen P.F., Zhou R. et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(10):1199–1208. doi: 10.1007/s00228-017-2291-6.
59. Yu M., Zhang R., Ni P., Chen S., Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
60. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):7–16. doi: 10.1007/s00431-018-0223-0.
61. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180.
62. Ahmad K., Fatemeh F., Mehri N., Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr*. 2013;23(1):79–84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446685>.

## References

1. Mayev I.V., Andreyev D.N. *Helicobacter pylori* infection and associated diseases. Moscow: Remedium; 2018. (In Russ.) Available at: <https://remedium.ru/public/books/infektsiya-helicobacter-pylori-i-assotsirovannyye-zabolevaniya/>.
2. Malfertheiner P., Venerito M., Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):605–615. doi: 10.1007/s11938-018-0209-8.
3. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
4. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. doi: 10.1111/apt.14561.
5. Rakhmanin Yu. A., Zykova I.E., Fedichkina T.P., Solenova L.G., German S.V., Modestova A.V., Kisiltsin V.A. The study of spatial distribution of *Helicobacter pylori* infection rate in able-bodied population of Moscow in the course of medical examination of the manufacturing contingents. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 2013;92(5):79–82. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20686785>.
6. Svarval A.V., Ferman R.S., Zhebrun A.B. Study of the dynamic of *Helicobacter pylori* infection prevalence in different age groups of St. Petersburg population in 2007–2011. *Infektsiya i immunitet = Russian journal of infection and immunity*. 2012;2(4):741–746. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-dinamiki-prevallentnosti-infektsii-obuslovennoy-helicobacter-pylori-sredii-razlichnyh-voznrastnyh-grupp-naseleniya-sankt/viewer>.
7. Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhtsiy V.I., Butorova L.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Voinovan I.N., Embutnieks Iu.V. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to <sup>13</sup>C-urease breath test. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–49. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
8. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–490. doi: 10.1128/CMR.00054-05.
9. Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. The evolution of ideas about definitions, classification, diagnosis and treatment of gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection (on materials of the Kyoto consensus, 2015). *Farmateka = Pharmateca*. 2016;3(2):34–33. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/32883>.
10. D.S. Bordin, T.S. Krolevets, M.A. Livzan, M.F. Osipenko, L.I. Tokareva, Ye.V. Chebanenko. Consent of Doctors to Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diseases Associated with *Helicobacter pylori*. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya = Effective pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2019;15(36):22–31. (In Russ.) doi: 10.33978/2072-3586-2019-15-36-22-31.
11. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
12. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y., Wu M.S., Lin J.T. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676–682. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302240.

13. Voynovan I.N., Embutnieks Y.V., Mareeva D.V., Kolbasnikov S.V., Bordin D.S. Helicobacter pylori as a risk factor for gastric cancer: the evidence and primary prevention strategy. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):535–547. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-052.
14. Andreev D.N., Mayev I.V., Samsonov A.A., Lobanova E.G., Partsvania-Vinogradova E.V. Safety of eradication therapy of helicobacter pylori infection: systematization of literature data. *Farmateka = Pharmateca*. 2017;(4):103–110. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/35331>.
15. Bordin D.S., Voynovan I.N., Embutnieks Yu.V., Nyssen Olga P., Megraud F., O'Morain C., Gisbert J.P. European registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(2):12–18. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567.
16. Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Veliev A.M. Modern schemes of eradication therapy of infection helicobacter pylori: strategy of differentiated application, efficiency and safety. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2017;(4):103–110. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29970217>.
17. Kucheryaviy Y.A., Andreyev D.M., Barkalova E.V. Clinical and molecular aspects of helicobacter pylori resistance to antimicrobial drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(10):11–15. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1116>.
18. Murata M., Sugimoto M., Mizuno H., Kanno T., Satoh K. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line Helicobacter Pylori Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2). pii: E543. doi: 10.3390/jcm9020543.
19. Li B., Lan X., Wang L., Zhao J., Ding J., Ding H., Lei J., Wei Y., Zhang W. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for Helicobacter pylori: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020;142:104075. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104075.
20. Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryaviy YU.A., Dicheva D.T., Partsvania-vinogradova E.V. The efficiency and safety of anti-Helicobacter pylori therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(4):75–81. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688475-81.
21. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Samsonov A.A., Partsvania-vinogradova E.V. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of Helicobacter pylori infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(8):27–32. (In Russ.) . doi: 10.26442/terarkh201890827-32.
22. Veliev A.M., Maev I.V., Andreev D.N. et al. The efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the treatment of patients with Helicobacter pylori-associated gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(8):28–33. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.08.000382.
23. Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G. et al. European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(2):35–42. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890235-42.
24. Peura D.A. Treatment of Helicobacter pylori infection. In: Wolfe M.M. (ed.) *Therapy of digestive disorders*. Philadelphia: Elsevier; 2006. 277 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/therapy-of-digestive-disorders/9781416003175>.
25. Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A., Ferguson A., Palmer K.R. Successful Helicobacter pylori eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(1):47–50. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00350.x.
26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
27. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., Fischbach L., Gisbert J.P., Hunt R.H. et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51–69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
28. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
29. Li B.Z., Threapleton D.E., Wang J.Y., Xu J.M., Yuan J.Q., Zhang C. et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052.
30. Cunha B.A. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am*. 2001;85(1):149–185. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70309-6.
31. Cerny A. Side effects and consequences of frequently used antibiotics in clinical practice. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996;126(13):528–534.
32. Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter Pylori infection in modern clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84–90. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789284-90.
33. Ko S.W., Kim Y.J., Chung W.C., Lee S.J. Bismuth supplements as the first-line regimen for Helicobacter pylori eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12565. doi: 10.1111/hel.12565.
34. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9). pii: E1498. doi: 10.3390/jcm8091498.
35. Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Voynovan I.N., Kolbasnikov S.V. The role of probiotics in the treatment of helicobacter pylori infection. *Farmateka = Pharmateca*. 2017;6:65–69. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34749>.
36. Kamiya S., Yonezawa H., Osaki T. Role of Probiotics in Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1149:243–255. doi: 10.1007/5584\_2019\_369.
37. Ji J., Yang H. Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter pylori Antibiotic Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3). pii: E1136. doi: 10.3390/ijms21031136.
38. Reid G. *Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics*. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina; 2001; p. 1–34. Available at: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
39. Sebastián Domingo J.J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417–429. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.12.003.
40. Hemarajata P., Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Their Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):39–51. doi: 10.1177/1756283X12459294.
41. Madsen K., Cornish A., Soper P., McKaigney C., Jijon H., Yachimec C. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121(3):580–591. doi: 10.1053/gast.2001.27224.
42. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.). *Sliesenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Saunders; 2015. Available at: <https://www.us.elsevierhealth.com/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set-9781455746927.html>.
43. Homan M., Orel R. Are probiotics useful in Helicobacter pylori eradication? *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10644–10653. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10644.
44. Poppi L.B., Rivaldi J.D., Coutinho T.S., Astolfi-Ferreira C.S., Piantino Ferreira A.J., Mancilha I.M. Effect of Lactobacillus sp. isolates supernatant on Escherichia coli O157:H7 enhances the role of organic acids production as a factor for pathogen control. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2015;35(4):353–359. doi: 10.1590/S0100-736X2015000400007.
45. Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A.L. Helicobacter pylori and probiotics. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):812S–818S. doi: 10.1093/jn/137.3.812S.
46. Batdorj B., Trinetta V., Dalgalarrondo M., Prévost H., Dousset X., Ivanova I. et al. Isolation, taxonomic identification and hydrogen peroxide production by Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis T31, isolated from Mongolian yoghurt: inhibitory activity on food-borne pathogens. *J Appl Microbiol*. 2007;103(3):584–593. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03279.x.
47. Boyanova L., Gergova G., Markovska R., Yordanov D., Mitov I. Bacteriocin-like inhibitory activities of seven Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus strains against antibiotic susceptible and resistant Helicobacter pylori strains. *Lett Appl Microbiol*. 2017;65(6):469–474. doi: 10.1111/lam.12807.
48. Mukai T., Asasaka T., Sato E., Mori K., Matsumoto M., Ohori H. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;32(2):105–110. doi: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00541.x.
49. de Klerk N., Maudsdotter L., Gebreegziabher H. et al. Lactobacilli Reduce Helicobacter pylori Attachment to Host Gastric Epithelial Cells by Inhibiting Adhesion Gene Expression. *Infect Immun*. 2016;84(5):1526–1535. doi: 10.1128/IAI.00163-16.
50. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.S., Sternberg L.R., Bresalier R.S. Inhibition of gastric mucin synthesis by Helicobacter pylori. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1072–1079. doi: 10.1016/s0016-5085(00)70360-X.
51. Suez J., Zmora N., Segal E., Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716–729. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x.
52. Thiraworawan T., Spinler J.K., Werawatganon D., Klaikeaw N., Venable S.F., Versalovic J., Tumwasorn S. Anti-inflammatory properties of gastric-derived Lactobacillus plantarum XB7 in the context of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2014;19(2):144–155. doi: 10.1111/hel.12105.

53. Song H., Zhou L., Liu D., Ge L., Li Y. Probiotic effect on *Helicobacter pylori* attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):1551–1562. doi: 10.3892/etm.2019.7742.
54. Chen Y.H., Tsai W.H., Wu H.Y., Chen C.Y., Yeh W.L., Chen Y.H. et al. Probiotic *Lactobacillus* spp. act Against *Helicobacter pylori*-induced Inflammation. *J Clin Med.* 2019;8(1). pii: E90. doi: 10.3390/jcm8010090.
55. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015;9(3):707–716. doi: 10.3892/etm.2015.2174.
56. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G., Zhou X. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743.
57. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist.* 2016;9:275–289. doi: 10.2147/IDR.S117886.
58. Feng J.R., Wang F., Qiu X., McFarland L.V., Chen P.F., Zhou R. et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(10):1199–1208. doi: 10.1007/s00228-017-2291-6.
59. Yu M., Zhang R., Ni P., Chen S., Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
60. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2019;178(1):7–16. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
61. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180.
62. Ahmad K., Fatemeh F., Mehri N., Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr.* 2013;23(1):79–84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446685>.

### Информация об авторах:

**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: dna-mit8@mail.ru

**Маев Игорь Вениаминович**, д.м.н., академик РАН, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: ProRekt-02@msmsu.ru

**Самсонов Алексей Андреевич**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com

### Information about the authors:

**Dmitry N. Andreev**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology; researcher at the Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: dna-mit8@mail.ru

**Igor V. Maev**, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the RAS, Professor, Honored Doctor of Russia, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: ProRekt-02@msmsu.ru

**Aleksey A. Samsonov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com

# Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере

И.Г. Пахомова, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

## Резюме

Расстройства моторики желудочно-кишечного тракта могут выступать ведущим патогенетическим фактором, способствующим развитию многих распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Моторные нарушения могут быть патогенетическим механизмом развития как органической патологии (аномалии развития, приобретенные заболевания и др.), так и функциональных заболеваний ЖКТ, связанных с нарушением нервной, гуморальной, метаболической и местной регуляции (последние достаточно часто встречаются в клинической практике). Коррекция нарушений моторики органов пищеварения определяется пониманием механизмов ее сложной регуляции, что позволяет найти необходимые точки приложения лекарственных препаратов и подобрать необходимую терапию. На моторику желудочно-кишечного тракта воздействуют в первую очередь прокинетики и/или нормокинетики. Одной из наиболее перспективных групп прокинетиков с доказанной эффективностью считаются используемые на протяжении долгих лет опиоиды, которые могут как усиливать, так и ослаблять моторику. Агонист мю-, каппа- и бета-рецепторов тримебутин, воздействующий одновременно на все рецепторы, координирует работу кишечника, а за счет снижения висцеральной чувствительности нормализует и моторику. Тримебутин благоприятно действует как при гиперкинетических, так и при гипокинетических формах нарушений моторной деятельности желудочно-кишечного тракта. Данный механизм действия тримебутина позволяет эффективно применять его у пациентов с функциональными заболеваниями пищеварительной системы, в том числе и при синдроме их перекреста. Тримебутин может являться препаратом выбора при такой сочетанной патологии, как синдром раздраженного кишечника и функциональная диспепсия, применение которого и представлено в статье на клиническом примере этих двух заболеваний.

**Ключевые слова:** моторика органов пищеварения, висцеральная гиперчувствительность, функциональные заболевания, нормокинетики, тримебутин

**Для цитирования:** Пахомова И.Г. Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере. *Медицинский совет*. 2020;(5):18–23. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-18-23.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. Potential for therapeutic adjustment in terms of clinical case management

Inna G. Pakhomova, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia

## Abstract

Gastrointestinal motility disorders can be a leading pathogenetic factor contributing to the development of many common gastroenterological diseases. Motor disorders can be a pathogenetic mechanism of development of both organic pathology (developmental abnormalities, acquired diseases, etc.), and functional gastrointestinal diseases associated with impaired nervous, humoral, metabolic and local regulation. (the latter are quite common in clinical practice). Correction of digestive motility disorders is determined by an understanding of the mechanisms of its complex regulation, which allows you to find the necessary points of application of drugs and select the necessary therapy. The motility of the gastrointestinal tract is primarily affected by prokinetics. Opioids used for many years are considered to be one of the most promising groups of prokinetics with proven effectiveness, they can both enhance and weaken the motor. A mu-, kappa-, and beta-receptor agonist, trimebutin, which acts on all receptors at the same time, coordinates the work of the intestines, and normalizes motility by reducing visceral sensitivity. Trimebutin favorably affects both hyperkinetic and hypokinetic forms of disorders of the motor activity of the gastrointestinal tract. This mechanism of action of trimebutin allows its effective use in patients with functional diseases of the digestive system, including those with the syndrome of their intersection. Trimebutin may be the drug of choice for such a combined pathology as irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, the use of which is presented in the article on a clinical example of these two diseases.

**Keywords:** digestive organs motility, visceral sensitivity, functional diseases, normokinetics, trimebutine

**For citation:** Pakhomova I.G. Gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. Potential for therapeutic adjustment in terms of clinical case management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):18–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-18-23.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта является одним из патогенетических факторов большинства заболеваний органов пищеварения. С одной стороны, данные нарушения определяют характер клинических проявлений, с другой, являются вторичными, но присутствуют практически всегда. Этот факт объясняется тем, что характер моторики находится под контролем нервных и гуморальных механизмов регуляции [1].

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖКТ

В целом моторные нарушения можно разделить на первичные, обусловленные органической патологией (аномалии развития, приобретенные заболевания и др.), и вторичные или функциональные, связанные с нарушением нервной, гуморальной, метаболической и местной регуляции [2]. Последние могут быть единственным проявлением патологии, однако длительное существование таких нарушений может привести к изменению других функций органов пищеварения: нарушениям секреции, переваривания (мальдигестия), всасывания (мальабсорбция), состояния микрофлоры (дисбактериоз), активности иммунной системы. Прогрессирование одного функционального расстройства неизбежно приводит к нарушению всех остальных функций ЖКТ.

Важно подчеркнуть, что функциональные расстройства органов пищеварения выявляются приблизительно у 50% всех пациентов, направленных к врачу-гастроэнтерологу, и зачастую формируются в результате социальной дезадаптации, постоянного психологического напряжения, стресса, утомления, нарушения режима работы, учебы и отдыха [1]. Согласно современным представлениям, среди ключевых патогенетических факторов развития функциональных заболеваний ЖКТ наряду с моторными нарушениями важное значение имеет висцеральная гиперчувствительность, которая во многих случаях также формируется под влиянием хронического стресса и маркирует дисфункцию физиологических антистрессовых систем, в частности опиатергической системы.

Вместе с тем необходимо отметить многофакторный патогенез функциональных расстройств и широкий спектр жалоб и проявлений заболевания, что нередко усложняет ведение таких пациентов. Ввиду клинического многообразия могут формироваться функциональные нарушения в разных отделах ЖКТ, что обуславливает развитие «синдрома перекреста» [1, 3].

Так, по данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональная диспепсия (ФД) отмечается у 42–87% пациентов с СРК [4], причем ФД-СРК-перекрест ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями.

Вместе с тем имеется целый ряд органических заболеваний с моторными нарушениями ЖКТ, как врожденных (болезнь Гиршпрунга, пилоростеноз), так и приобретенных (системная склеродермия, системная красная

волчанка, сахарный диабет, идиопатическая нейронная дисплазия, миопатия). Тяжелое нарушение моторики может быть обусловлено отсутствием ганглиев или гибелью клеток Кахаля в результате перенесенных инфекций, действия токсинов, а также различных нарушений метаболизма, например при гипергликемии, уремии, гипоксии и аутоиммунной агрессии [5]. Клетки Кахаля погибают при хронической псевдообструкции, тяжелых нарастающих запорах, сахарном диабете, пилоростенозе, воспалительных заболеваниях кишечника.

Клиническая картина нарушений моторики органов пищеварения многообразна и зависит от локализации процесса, его характера и первопричины. Среди жалоб часто фигурируют боли или дискомфорт в животе, послабление стула или запоры либо их чередование, регургитация и другие. Важно отметить, что на формирование жалоб оказывают влияние особенности нервной системы и психической организации пациента.

Коррекция нарушений моторики органов пищеварения определяется пониманием механизмов ее сложной регуляции, что позволяет найти необходимые точки приложения лекарственных препаратов.

Известно, что регуляция моторики ЖКТ является сложным процессом взаимодействия множества типов клеток. Водителем ритма являются клетки Кахаля, которые расположены в гладкой мускулатуре и выполняют функцию передачи сигнала с энтеральных нейронов на гладкомышечные клетки [5]. В случае необходимости подобными водителями ритма могут становиться отдельные миоциты, в которых содержатся различные рецепторы: холинергические, дофаминовые, опиатные, 5-НТ4-рецепторы и др., обуславливающие согласованность работы транзита [6].

Нервная регуляция моторики ЖКТ – это сложный многоуровневый процесс [7]. Психоэмоциональные реакции, общий психоэмоциональный фон, органические поражения ЦНС оказывают эфферентные влияния на состояние вегетативной нервной системы (симпатической и парасимпатической), которая через внекишечные и внутрикишечные ганглии, собственную нервную систему кишечника регулирует работу гладких миоцитов и желез.

Гуморальная регуляция осуществляется как на системном уровне, так и за счет выработки разнообразных интестинальных гормонов, которые обеспечивают согласованную работу различных отделов и желез ЖКТ.

Следовательно, дискоординация нейрогуморальной регуляции моторной функции ЖКТ может локализоваться на любом уровне регуляторной системы: местном (нервная система желудка и кишечника, рецепторный аппарат, энтероэндокринные клетки), периферическом (проводящие пути) и центральном (головной мозг и кора больших полушарий).

Так, в основе формирования ФД лежит нарушение двигательной функции желудка и ДПК (антропилорической моторики), в основе формирования СРК – нарушение моторики кишечника.

При нарушении антропилорической моторики пациенты предъявляют жалобы на: чувство раннего насыщения, тяжести и переполнения в подложечной области,

отрыжку, изжогу, горечь во рту, тошноту, плохой аппетит. Чувство быстрого насыщения при приеме пищи может быть также обусловлено задержкой опорожнения антрального отдела желудка, хотя у части больных ФД оно может быть и ускорено [8].

При нарушении моторной функции ДПК может возникнуть рефлюкс желчи в желудок, спазм и атония ДПК, а также антиперистальтика. Такие симптомы, как тошнота и рвота, в первую очередь зависят от антиперистальтики и расстройства моторной функции ДПК. Тошнота возникает при значительном повышении интрадуоденального давления, особенно в случаях гипертонуса сфинктеров. Также тошнота наблюдается при задержке опорожнения желудка, которое может способствовать рвоте и болям после еды [9].

В генезе болей в животе, имеющих приступообразный или колющий характер, важная роль принадлежит гипертонусу того или иного отдела пищеварительного тракта. Боли, связанные с задержкой прохождения пищи по пищеводу и желудку, химуса – по кишечнику, как правило, носят тупой или неопределенный характер (тянущие, давящие, распирающие и др.). При дифференцировании боли важно исключить другие факторы, такие как воспаление, травма, нарушение кровообращения и др.

Развитию болевого синдрома при функциональных заболеваниях ЖКТ, помимо нарушения моторики, способствует висцеральная гиперчувствительность. Именно повышение порога чувствительности висцеральных рецепторов определяет восприятие боли и двигательную функцию ЖКТ, в регуляции которого особую роль играет внутренняя иннервация со стороны энтеральной нервной системы. В последние годы большое значение придается чувствительности опиоидных рецепторов в центральных и периферических структурах.

Коррекцию нарушенной моторики ЖКТ можно осуществлять на любом уровне регуляции. Как уже было отмечено ранее, моторная функция пищеварительного тракта регулируется симпатической, парасимпатической и энкефалинергической системами. Важная роль принадлежит полипептидам, нейропептидам, биологически активным веществам. Все эти компоненты поддерживают равновесие между стимулирующими и ингибирующими воздействиями, что определяет тонус и сократительную активность гладких мышц ЖКТ. Концентрация ионов  $Ca^{2+}$  в цитоплазме миоцита определяет сбалансированную работу гладких мышц. Известно, что увеличение содержания  $Ca^{2+}$  ведет к сокращению, а снижение – к релаксации гладкомышечной клетки [10]. Активируется моторная функция холинергическими нервными волокнами. На мембране гладкомышечных клеток ЖКТ находится большое количество разных рецепторов, в т.ч. серотониновых и опиоидных. При воздействии нейромедиатора серотонина гладкая мускулатура сокращается. Под влиянием энкефалинов и эндорфинов перистальтика угнетается.

На моторику ЖКТ воздействуют многие лекарственные препараты. Это ингибиторы холинэстеразы, агонисты рецепторов мотилина, антагонисты допаминовых рецепторов, агонисты серотониновых 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, пре-

параты сочетанного действия, опиоиды, а также спазмолитики-холинолитики, блокатор натриевых каналов мебеверин, селективный блокатор кальциевых каналов, комбинированные препараты с симетиконом, блокаторы фосфодиэстеразы [11, 12]. В настоящее время для лечения нарушенной моторики предпочтительнее использовать селективные препараты.

Одной из наиболее перспективных групп прокинетики с доказанной эффективностью, использующихся на протяжении долгих лет, считаются опиоиды. Агонист мю- ( $\mu$ ), каппа- ( $\kappa$ ) и бета-рецепторов ( $\beta$ ) тримебутин, воздействующий одновременно на все рецепторы, координирует работу кишечника и нормализует моторику за счет снижения висцеральной чувствительности (ни один из других препаратов, влияющих на моторику, ее не снижает). Между тем именно висцеральная чувствительность лежит в основе СРК и функциональной диспепсии, о чем уже говорилось выше. Координация действия препарата осуществляется через стимуляцию нейронов и уменьшение чрезмерного влияния других стимуляторов, что исключает лишние воздействия, и моторика нормализуется. По сути, тримебутин можно назвать нормокинетику. Ему свойственно модулирующее влияние – в зависимости от исходного состояния ЖКТ он оказывает стимулирующее или расслабляющее воздействие на моторику [13, 14].

Кроме того, тримебутин воздействует на  $Na^{+}$ -каналы и  $Ca^{++}$ -каналы, обуславливающие анестезирующее действие и прямой спазмолитический эффект [10], действуя на всем протяжении ЖКТ. Именно поэтому он эффективен при запорах, нормальном транзите, диарее. Также его можно использовать для коррекции моторики желудка.

Тримебутин сочетается с другими лекарственными средствами и обладает благоприятным профилем безопасности [15, 16].

Достаточно часто в амбулаторной практике среди функциональных заболеваний ЖКТ встречается комбинация СРК и ФД. В качестве практической иллюстрации приведем клинический пример ведения такого пациента.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Д., 34 года, обратился с жалобами на периодические колющие, иногда ноющие боли в животе, больше в левой половине или околопупочной области, уменьшающиеся после акта дефекации. Стул кашицеобразный, 2–3 р/д без патологических примесей, иногда с чувством неполного опорожнения.

Кроме того, отмечает чувство тяжести в эпигастрии через 10–15 мин после приема пищи, ощущение кома за грудиной.

Жалобы беспокоят днем, ночью спит. Бывает плохой сон в варианте частого пробуждения ночью на фоне психоэмоционального напряжения. Кроме того, отмечает учащение вышеописанных жалоб на фоне тревожного состояния.

Из анамнеза: вышеуказанные жалобы отмечает в течение последних 1,5 лет, с момента повышения в должности. Постепенное нарастание тяжести и частоты симптомов

отмечает последние 3 месяца. 7 лет назад проводились ФГДС и УЗИ органов брюшной полости в плановом порядке; со слов, никаких серьезных отклонений не выявлялось, НР быстрым уреазным тестом – отрицательный.

Около 1,5 лет назад в связи с изменениями в рабочей обстановке и графике увеличилась эмоциональная нагрузка, появилось состояние тревоги, на фоне чего отметил вышеописанные жалобы. При обращении к терапевту были рекомендованы спазмолитические препараты (но-шпа), ферменты (Креон, Мезим), антациды, прием которых значимого эффекта не оказал, ввиду чего пациент обратился к гастроэнтерологу.

Работает старшим менеджером. Работа связана с частыми стрессами.

Эпидемиологический анамнез без особенностей.

Аллергические реакции на лекарства и пищевые продукты отрицает, однако в течение последних трех месяцев появилась непереносимость молока, которая проявляется в виде послабления стула и вздутия.

При объективном осмотре: нормальное питание. ИМТ – 22,6.

Органы дыхания: дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД-16.

Со стороны органов кровообращения: АД – 115/75 мм рт. ст., ЧСС – 82/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются.

Язык у корня слегка обложен белым налетом, живот несколько вздут, умеренно болезненный в левой подвздошной области. Пузырные симптомы отрицательные. Край печени не пальпируется. Размеры печени (перкуторно) в пределах нормы. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, со склонностью к диарее, до 2–3 раз в день, без патологических примесей, небольшими порциями.

При обследовании: ОАК – вариант нормы, Б/х – без отклонений. ТТГ, Т4 свободный – в норме.

Обследование на целиакию: IgA – 56 мг/дл (63–484); IgA к глиадину – 12,2 Е/мл; IgG к глиадину – 2,5 Е/мл (0–12); антитела к тканевой трансглутаминазе IgA – 3,2 Е/мл (0–4); IgE – 83 мг/дл (до 130), специфичные IgE к глютену, пшеничной муке < 0,1 КМЕ/л (0–0,1).

Копрограмма – консистенция кала неоформленная, цвет обычный, слизи нет, жирные кислоты – единичные в поле зрения, йодофильная флора – небольшое количество; эластаза-1 кала – 427 мкг.

Кальпротектин – 49 мкг/г (<50).

Тесты на лямблии, токсакары, описторхи, бластоцисты – отрицательные.

Кал на я/гл – не обнаружено.

Тест на скрытую кровь в кале – отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости + динамическая эхолецистография желчного пузыря: нефиксированная деформация в шейке желчного пузыря, нормокинетический тип сокращения желчного пузыря.

ФГДС – эритематозная гастропатия, недостаточность кардии.

13С-уреазный дыхательный тест – отрицательный.

Гастропанель (выполнил самостоятельно) – без отклонений.

Результаты колоноскопии: хронический геморрой вне обострения.

Электрогастроэнтерография: нормотоническая гиперкинетическая дискинезия желудка и ДПК натошак. Выявлено 2 эпизода повышения мощности желудка продолжительностью 1 мин. Неадекватный ответ всех отделов ЖКТ на пищевую стимуляцию по мощности. Ответ желудка на пищевую стимуляцию: на 14 минуте своевременный, фазовость сохранена, недостаточный по мощности и ритмичности сокращения. Ответ ДПК на пищевую стимуляцию: на 14 минуте своевременный, фазовость сохранена, неадекватный по мощности и ритмичности сокращения.

Дискоординация сокращений желудка и ДПК после пищевой стимуляции.

Дискоординация сокращений подвздошной и толстой кишки натошак и после пищевой стимуляции.

Единичное спастическое сокращение толстой кишки после приема пищи.

Клинический диагноз: синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Функциональная диспепсия: постпрандиальный дистресс-синдром.

Пациенту было назначено лечение: минимизация стресса, отдых. Диета, спазмолитик-нормокинетик тримебутин (Небутин Ретард) 300 мг по 1 таб. 2 р/д за 30 мин до еды – 1 мес, рифаксимин 400 мг 3 р/д – 7 дней, затем пробиотик.

Через месяц, со слов, самочувствие улучшилось, послабление стула не беспокоит, болей в животе нет, чувство тяжести в эпигастрии после еды купировано, чувство кома за грудиной не беспокоит. После завершения курса в течение месяца жалоб нет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данного клинического примера, у пациента имеет место перекрест двух функциональных заболеваний: СРК и ФД. В патогенезе СРК и ФД ключевая роль отводится моторно-эвакуаторным нарушениям и висцеральной гиперчувствительности [17]. Моторные нарушения при ФД являются более выраженными при постпрандиальном дистресс-синдроме и включают в себя замедление эвакуаторной функции желудка, снижение частоты и амплитуды перистальтики желудка, нарушение антроудоденальной координации, нарушение рецептивной и адаптивной релаксации желудка. При СРК также ключевую роль играют моторные нарушения, преимущественно в виде спастической дискинезии кишечника. По данным электрогастроэнтерографии у пациента выявлены моторные нарушения в виде дискоординации сокращений желудка и ДПК после пищевой стимуляции, а также дискоординации сокращений подвздошной и толстой кишки натошак и после пищевой стимуляции.

Основной группой препаратов для лечения болевого синдрома при синдроме раздраженного кишечника (СРК) являются гладкомышечные релаксанты, что отражено в Римских критериях IV пересмотра [1]. В терапии постпрандиального дистресс-синдрома эффективны прокинетики. Следовательно, в данном клиническом случае с синдромом перекреста двух функциональных заболеваний рациональным представляется назначение препарата, способ-

ного оказывать влияние на моторные нарушения и висцеральную гиперчувствительность как при СРК, так и ФД. Так, во многих исследованиях было показано влияние тримебутина на моторику не только нижних, но и верхних отделов ЖКТ и его эффективность как спазмолитика и прокинетики при лечении СРК и ФД [18, 19]. Обсуждаемому пациенту был рекомендован тримебутин (Необутин Ретард), который можно рассматривать как таргетный препарат для коррекции перечисленных нарушений. Препарат Необутин® Ретард в таблетках пролонгированного действия 300 мг в России зарегистрирован в 2015 г., производится российским предприятием АО «ФП Оболенское» (группа компаний «Алиум») и разрешен к применению у детей старше 12 лет. Указанная форма выпуска препарата позволяет принимать препарат 2 р./сут по 300 мг, что удобно для пациента и повышает его приверженность терапии.

Кроме того, согласно Римским критериям IV пересмотра, впервые для лечения СРК рекомендованы антибактериальные препараты, в частности рифаксимин, и пробиотики, что также было рекомендовано пациенту при назначении терапии [20].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, нарушения моторики имеют важное значение в развитии многих заболеваний ЖКТ как органической природы, так и функциональной патологии. Практикующий врач должен учитывать тот факт, что лечение, направленное на коррекцию нарушенной моторной функции пищеварительной системы, должно проводиться с учетом всех возможных патогенетических звеньев развития заболевания. Кроме того, в коррекции данных расстройств необходимо уделять внимание индивидуальным особенностям течения болезни у конкретного пациента, особенно в рамках перекреста нескольких заболеваний. При этом препарат тримебутин можно рассматривать как уникальный прокинетики и спазмолитик при моторных нарушениях желудочно-кишечного тракта.



Поступила/Received: 23.03.2020

Поступила после рецензирования/Revised: 07.04.2020

Принята в печать/Accepted: 09.04.2020

## Список литературы

- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Piessevaux H., De Winter B., Louis E., Muls V., De Looze D., Pelckmans P. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(4):378–388. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x.
- Shadi S.Y., Christie J. Functional dyspepsia in review: Patho-physiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:ID351086. doi: 10.1155/2013/351086.
- Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.-L. et al. *WGO Global Guideline – Coping with common GI symptoms in the community*. 2013. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/common-gi-symptoms/common-gi-symptoms-english>.
- Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res*. 2003;39(5):137–161. doi: 10.1540/jsmr.39.137.
- Newgreen D., Heather Y. Enteric Nervous System: Development and Developmental Disturbances. Part 2. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2002;5(3):329–349. doi: 10.1007/s10024-001-0142-y.
- Климов П.К., Устинов В.Н. Биоэлектрическая активность гладких мышц пищеварительного тракта и ее связь с сократительной деятельностью. *Успехи физиологических наук*. 1973;4(4):3–33.
- Zai H., Kusano M. Investigation of gastric emptying disorders in patients with functional dyspepsia reveals impaired inhibitory gastric emptying regulation in the early postcibal period. *Digestion*. 2009;79(1):13–18. doi: 10.1159/000167861.
- Kindt S., Dubois D., Van Oudenhove L., Caenepeel P., Arts J., Bisschops R., Tack J. Relationship between symptom pattern, assessed by the PAGI-SYM questionnaire, and gastric sensorimotor dysfunction in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:1183–e1105. Available at: [https://www.academia.edu/24803978/Relationship\\_between\\_symptom\\_pattern\\_assessed\\_by\\_the\\_PAGI-SYM\\_questionnaire\\_and\\_gastric\\_sensorimotor\\_dysfunction\\_in\\_functional\\_dyspepsia](https://www.academia.edu/24803978/Relationship_between_symptom_pattern_assessed_by_the_PAGI-SYM_questionnaire_and_gastric_sensorimotor_dysfunction_in_functional_dyspepsia).
- Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011;34(6):861–864. doi: 10.1007/s12272-011-0600-7.
- Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., Kim D.J. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterology*. 2017;17(1):83. doi: 10.1186/s12876-017-0639-0.
- Eamonn M.M. Quigley. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):330–336. doi: 10.5056/jnm15094.
- Roman F.J., Lanet S., Hamon J., Brunelle G., Maurin A., Champeroux P. et al. Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1391–1397. Available at: <http://jpet.aspetjournals.org/content/289/3/1391.short>.
- Roman F., Pascaud X., Taylor J.E., Junien J.L. Interactions of trimebutine with guinea-pig opioid receptors. *J Pharm Pharmacol*. 1987;39(5):404–407. doi: 10.1111/j.2042-7158.1987.tb03409.x.
- Бородулина Е.В., Мареев И.В., Колокольцова М.Ю., Самыкина И.А., Удут В.В. Сравнительная эффективность препаратов Необутин® Ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, и Тримедат®, таблетки 200 мг, у больных синдромом раздраженного кишечника. *Фарматека*. 2017;(55-17):72–77. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/75740>.
- Минушкин О.Н. Сочетанные функциональные расстройства (заболевания) желудочно-кишечного тракта. Их диагностика и лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2015;(13):20–25. doi: 10.21518/2079-701X-2015-13-20-25.
- Gwee K.A., Chua A.S.B. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2708–2712. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2708.
- Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–246. doi: 10.1177/030006059702500501.
- Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Nazin Y., Mentis T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med*. 1999;13(4):231–234. doi: 10.1007/bf03164897.
- Буторова Л.И., Токмулина Г.М., Плавник Т.Э., Рассыпнова Л.И., Мамиева З.А. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. *Лечащий врач*. 2017;(3):61–64. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436690/>.

## References

- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Piessevaux H., De Winter B., Louis E., Muls V., De Looze D., Pelckmans P. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(4):378–388. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x.
- Shadi S.Y., Christie J. Functional dyspepsia in review: Patho-physiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:ID351086. doi: 10.1155/2013/351086.
- Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.-L. et al. *WGO Global Guideline – Coping with common GI symptoms in the community*. 2013. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/common-gi-symptoms/common-gi-symptoms-english>.
- Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res*. 2003;39(5):137–161. doi: 10.1540/jsmr.39.137.

6. Newgreen D., Heather Y. Enteric Nervous System: Development and Developmental Disturbances. Part 2. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2002;5(3):329–349. doi: 10.1007/s10024-001-0142-y.
7. Klimov P.K., Ustinov V.N. Bioelectric activity of the smooth muscle of the gastrointestinal tract and its relationship to contractile activity. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Progress in Physiological Sciences*. 1973;4(4):3–33.
8. Zai H., Kusano M. Investigation of gastric emptying disorders in patients with functional dyspepsia reveals impaired inhibitory gastric emptying regulation in the early postcibal period. *Digestion*. 2009;79(1):13–18. doi: 10.1159/000167861.
9. Kindt S., Dubois D., Van Oudenhove L., Caenepeel P., Arts J., Bisschops R., Tack J. Relationship between symptom pattern, assessed by the PAGA-SYM questionnaire, and gastric sensorimotor dysfunction in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:1183–e1105. Available at: [https://www.academia.edu/24803978/Relationship\\_between\\_symptom\\_pattern\\_assessed\\_by\\_the\\_PAGA-SYM\\_questionnaire\\_and\\_gastric\\_sensorimotor\\_dysfunction\\_in\\_functional\\_dyspepsia](https://www.academia.edu/24803978/Relationship_between_symptom_pattern_assessed_by_the_PAGA-SYM_questionnaire_and_gastric_sensorimotor_dysfunction_in_functional_dyspepsia).
10. Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011;34(6):861–864. doi: 10.1007/s12272-011-0600-7.
11. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., Kim D.J. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterology*. 2017;17(1):83. doi: 10.1186/s12876-017-0639-0.
12. Eamonn M.M. Quigley. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):330–336. doi: 10.5056/jnm15094.
13. Roman F.J., Lanet S., Hamon J., Brunelle G., Maurin A., Champeroux P. et al. Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1391–1397. Available at: <http://jpet.aspetjournals.org/content/289/3/1391.short>.
14. Roman F., Pascaud X., Taylor J.E., Junien J.L. Interactions of trimebutine with guinea-pig opioid receptors. *J Pharm Pharmacol*. 1987;39(5):404–407. doi: 10.1111/j.2042-7158.1987.tb03409.x.
15. Borodulina E.V., Mareyev I.V., Kolokoltsova M.Yu., Samykina I.A., Udut V.V. Comparative efficiency of Neobutine® Retard, film-coated prolonged-release tablets 300 mg, and Trimedat®, tablets 200 mg, in patients with irritable bowel syndrome. *Farmateka = Pharmateka*. 2017;(55-17):72–77. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/35740>.
16. Minushkin O.N. Combined functional disorders (diseases) of the gastrointestinal tract. Diagnostic and treatment approaches. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(13):20–25. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-13-20-25.
17. Gwee K.A., Chua A.S.B. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2708–2712. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2708.
18. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–246. doi: 10.1177/030006059702500501.
19. Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Nazin Y., Mentis T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med*. 1999;13(4):231–234. doi: 10.1007/bf03164897.
20. Butorova L.I., Tokmulina G.M., Plavnik T.E., Rassypnova L.I., Mamieva Z.A. Roman criteria IV irritable intestine syndrome: evolution of views on pathogenesis, diagnostics and treatment. *Lechashchiy vrach = Attending physician*. 2017;(3):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436690/>.

#### Информация об авторе:

**Пахомова Инна Григорьевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

#### Information about the author:

**Inna G. Pakhomova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Internal Medicine, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

# Клиническая эффективность витаминно-минеральных комплексов в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта

**Т.Л. Пилат**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-5930-8849, e-mail: tpilat@leovit.ru  
**В.В. Бессонов**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3687-5347, e-mail: bessonov@ion.ru  
**М.М. Коростелева**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2279-648X, e-mail: korostel@bk.ru  
**И.В. Радыш**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0003-0939-6411, e-mail: ivradysh@mail.ru  
**Р.А. Ханферьян**<sup>3✉</sup>, ORCID: 0000-0003-1178-7534, e-mail: khanfer1949@gmail.com

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## Резюме

**Введение.** Хронические заболевания органов пищеварения приводят к нарушению всасывания, ассимиляции и метаболизма макро- и микронутриентов, в первую очередь витаминов, угнетению микрофлоры, продуцирующей ряд витаминов, что требует коррекции нутритивного статуса.

**Цель исследования.** Изучить клиническую эффективность витаминно-минерального комплекса Гастробин Форте у пациентов с гастритом и гастродуоденитом.

**Материалы и методы.** Проведено открытое наблюдательное клиническое исследование на больных с хроническим гастритом и гастродуоденитом (основная группа – 60 пациентов) и группа сравнения (30 пациентов). Объективное обследование больных проведено на 14, 30, 60 и 120-е дни наблюдения.

**Результаты исследования.** 120-дневный прием витаминно-минерального комплекса Гастробин Форте хорошо переносился больными, не вызывал нежелательных побочных реакций, включая аллергические. Уже через две недели отметилась тенденция к уменьшению частоты болей, дискомфорта в эпигастрии, и через 4 месяца все пациенты основной группы достигли стойкой ремиссии и исчезновения болевого синдрома. В то же время в группе сравнения жалобы на дискомфорт в эпигастрии и неустойчивый стул сохранились у 10% больных, а у 5% больных сохранялся выраженный болевой синдром.

**Выводы.** Гастробин Форте рекомендуется в качестве дополнительного источника витаминов и микроэлементов для долечивания больных после выписки из стационара, а также для продления ремиссий и профилактики обострений.

**Ключевые слова:** витамины, минеральные вещества, экстракты растений, хронические гастрит и гастродуоденит, витаминная недостаточность

**Для цитирования:** Пилат Т.Л., Бессонов В.В., Коростелева М.М., Радыш В.В., Ханферьян Р.А. Клиническая эффективность витаминно-минеральных комплексов в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет.* 2020;(5):24–29. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-24-29.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical efficacy of vitamin-mineral complexes in the treatment of diseases of the gastrointestinal tract

**Tatyana L. Pilat**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-5930-8849, e-mail: tpilat@leovit.ru  
**Vladimir V. Bessonov**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3687-5347, e-mail: bessonov@ion.ru  
**Margarita M. Korosteleva**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2279-648X, e-mail: korostel@bk.ru  
**Ivan V. Radysh**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0003-0939-6411, e-mail: ivradysh@mail.ru  
**Roman A. Khanferyan**<sup>3✉</sup>, ORCID: 0000-0003-1178-7534, e-mail: khanfer1949@gmail.com

<sup>1</sup> Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Prospekt Budennogo, Moscow, 105275, Russia

<sup>2</sup> Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinskiy Proezd, Moscow, 109240, Russia

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

## Abstract

**Introduction.** Chronic diseases of the digestive system lead to impaired absorption, assimilation and metabolism of macro- and micronutrients, primarily vitamins, inhibition of microflora, producing a number of vitamins, which requires correction of nutritional status.

**Purpose of the study.** To study the clinical efficacy of the "Gastrobin Forte" vitamin-mineral complex in patients with gastritis and gastroduodenitis.

**Materials and methods.** An open observational clinical study was conducted on patients with chronic gastritis and gastroduodenitis (the main group – 60 patients) and a comparison group (30 patients). An objective examination of patients were evaluated before the study, on the 14th, 30th, 60th and 120th days of observation.

**The results of the study.** The 120-day administration of the vitamin-mineral complex «Gastrobin Forte» was well tolerated by patients, did not cause unwanted adverse reactions, including allergic ones. Two weeks later, there was a tendency to a decrease in the frequency of pain, discomfort in the epigastrium, and after 4 months all patients of the main group achieved persistent remission and the disappearance of the pain syndrome. At the same time, in the comparison group, complaints of discomfort in the epigastrium and unstable stool persisted in 10% of patients, and expressed pain syndrome persisted in 5% of patients.

**Conclusions.** Gastrobin Forte is recommended as an additional source of vitamins and minerals for aftercare from hospital, as well as for prolonging remissions and preventing exacerbations.

**Keywords:** vitamins, minerals, vitamin deficiency, specialized and preventive nutrition, dietary supplement

**For citation:** Pilat T.L., Bessonov V.V., Korosteleva M.M., Radysh V.V., Khanferyan R.A. Clinical efficacy of vitamin-mineral complexes in the treatment of diseases of the gastrointestinal tract. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):24–29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-24-29.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Последние достижения в области молекулярной биологии, генетики, биохимии и физиологии питания позволили существенным образом расширить представления о роли алиментарных факторов в формировании метаболических нарушений и влиянии фактора питания на здоровье человека. Так, нарушение структуры питания приводит к изменениям пищевого статуса, в том числе макро- и микронутриентной недостаточности, что способствует развитию неинфекционных заболеваний, которые составляют более половины причин смерти населения нашей страны [1]. Среди широкого спектра заболеваний, тесно связанных с нарушением питания, макро- и микронутриентной недостаточностью, особое место по частоте развития занимают воспалительные патологии ЖКТ. Причины заболеваний ЖКТ многочисленны, вместе с тем *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), колонизирующая слизистую оболочку, – наиболее частая причина воспалительных изменений [2], обнаруживается у 65–92% взрослого населения РФ [3].

Помимо медикаментозной терапии, в лечении и профилактике заболеваний ЖКТ рекомендуется соблюдение диеты и применение специализированных продуктов для диетического питания, восполнение дефицита пищевых волокон, коррекция микробиоценоза кишечника, нормализация репаративных, иммунных функций слизистой ЖКТ, регуляция моторной функции ЖКТ, коррекция нарушения пищеварения [3].

## МИКРОНУТРИЕНТНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Наиболее распространенной формой пищевого дефицита при заболеваниях ЖКТ является витаминная недостаточность, чаще всего это так называемая субнормальная обеспеченность витаминами, которая имеет место среди практически здоровых людей различного возраста. Ее основными причинами служат: нерациональное питание, широкое использование рафинированных продуктов, лишенных витаминов в процессе их

производства (хлеб тонкого помола, сахар и др.); потери витаминов при длительном и нерациональном хранении и кулинарной обработке продуктов, гиподинамия, сопряженная со значительным уменьшением потребности в энергии и соответствующим снижением общего количества пищи и одновременно количества поступающих с ней витаминов [4]. Хотя субнормальная обеспеченность витаминами не сопровождается выраженными клиническими нарушениями, она значительно снижает устойчивость к действию инфекционных и токсических факторов; физическую и умственную работоспособность; способствует обострению хронических заболеваний, в том числе ЖКТ и гепатобилиарной системы. В свою очередь, болезни органов пищеварения приводят к нарушению всасывания, ассимиляции и метаболизма витаминов, угнетению микрофлоры, продуцирующей ряд витаминов [5, 6].

За последнее десятилетие было проведено значительное количество исследований, посвященных изучению роли витаминов при различных заболеваниях, включая их потенциальное использование в профилактике или лечении различных злокачественных опухолей, воспалительных заболеваний ЖКТ и гепатобилиарных расстройств [7, 8]. Витамин А и ретиноевые кислоты необходимы для развития надлежащего иммунного ответа путем стимулирования синтеза иммуноглобулина А и фагоцитарной активности иммунных клеток. Так, экспериментальные исследования показали возможную положительную роль высокого потребления витамина А, который индуцирует регуляторные подгруппы Т-клеток FoxP3(+) и снижает воспалительную реакцию. Было обнаружено, что уровень витамина А является низким у большинства пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [9].

Метаанализ, анализирующий 13 наблюдательных исследований, показал обратную связь (SRR 0,47, 95% ДИ: 0,24-0,91) между потреблением бета-каротина в рационе и риском развития колоректальных аденом. Аналогичная, но более умеренная (22% SRR) прямая связь была отмечена с витамином С [10]. Было обнаружено, что дефицит витамина А часто встречается у пациентов с вирусным

гепатитом С по сравнению со здоровыми людьми (42–54% против 0%) [11–14]. Эпидемиологические данные и исследования «случай – контроль» показали, что низкие уровни ретинола в сыворотке могут коррелировать с тяжестью, а также с риском развития цирроза у пациентов с вирусным гепатитом С или другими хроническими заболеваниями печени [15, 16].

Последние данные свидетельствуют о том, что витамин А модулирует экспрессию рецептора интерферона типа 1, усиливая антирепликационный эффект интерферона-α на вирус гепатита С [13].

В работе, проведенной на пациентах с активным язвенным колитом легкой и средней степени тяжести, добавление альфа-токоферола в дозе 8000 ЕД, вводимого ректально ежедневно к стандартной иммуномодулирующей терапии значительно снижало средний показатель индекса активности заболевания через 12 недель терапии с 8 до 2,3 ( $p < 0,0001$ ) [14].

Исследования показали более низкий уровень α-токоферола в плазме у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом по сравнению со здоровыми обследуемыми [15]. Пилотные и рандомизированные исследования подтвердили благоприятное влияние витамина Е на течение неалкогольного стеатогепатоза [16, 17].

Поскольку у большинства как здоровых, так и больных лиц имеется мультимикронутриентная недостаточность (сочетанный недостаток одновременно нескольких витаминов и минеральных веществ), а в организме существуют межвитаминные метаболические взаимосвязи, обоснованным и предпочтительным является обогащение рациона не отдельными микронутриентами, а комплексом недостающих витаминов и микроэлементов [18].

Учитывая обширный опыт клинической эффективности микронутриентов при лечении хронических заболеваний ЖКТ [18], компания ООО «ЛЕОВИТ нутрио», согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ №330 от 5 августа 2003 года «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях РФ», разработала витаминно-минеральный комплекс (ВМК) Гастробин Форте, учитывая дефицит и потребности в микронутриентах при ряде заболеваний ЖКТ (табл.).

В составе ВМК, наряду с комплексом витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Е, ниацин, биотин, фолиевая кислота, бета-каротин), включены минеральные вещества (цинк) и фитокомплекс из экстрактов корня солодки, ромашки, тысячелистника, облепихи, мяты перечной, а также прополиса. Включение указанных компонентов в состав Гастробин Форте обусловлено тем, что их биологически активные компоненты улучшают процессы секреции и всасывания, в том числе и витаминов, благоприятно влияющие на защитные процессы в слизистой ЖКТ, нормализуют аппетит, деятельность нервной и эндокринной систем, регулирующих процессы пищеварения [19]. Ведущее значение при лечении и профилактике воспалительных заболеваний ЖКТ имеют такие биологически активные компоненты, как флаво-

ноиды, полифенолы, дубильные вещества и слизи, содержащиеся в указанных растениях. Состав ВМК содержит исключительно компоненты с клинически доказанной противовоспалительной, антимикробной, спазмолитической, иммуномодулирующей и анальгетической активностью.

Целью данной работы явилось изучение эффективности Гастробин Форте у пациентов с неинфекционными заболеваниями ЖКТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом наблюдательном клиническом исследовании принимали участие пациенты, госпитализированные с диагнозом гастрита или гастродуоденита. Основная группа (n = 60, 40 мужчин и 20 женщин, средний возраст 45,6 ± 17,2 года) и группа сравнения (n = 30, 14 мужчин и 16 женщин, средний возраст 46,8 ± 18,7 года) были рандомизированы методом случайной выборки. Все пациенты имели в анамнезе повторные (не менее двух) госпитализаций в стационар в связи с обострениями хронического гастрита и гастродуоденита. Пациенты обеих групп получали одинаковые стандартные курсы фармакотерапии. Сезонность обострений по данным анамнеза наблюдалась у 50% пациентов обеих групп. Критерием исключения было наличие у больных язвенной болезни. Амбулаторно после выписки из стационара (в состоянии неполной клинической ремиссии) всем пациентам основной группы назначался БАД ВМК Гастробин Форте производства компании «ЛЕОВИТ нутрио». Больные основной группы были разделены поровну (по 30 пациентов) на две подгруппы:

- Подгруппа А – ВМК во время еды назначался без дополнительной фармакотерапии
- Подгруппа Б – ВМК назначался на фоне фармакотерапии Омепразолом и Ранитидином.

Комплекс назначали в дозе 2 капсулы по 2 раза в день во время еды в течение 120 дней. Контрольная груп-

- **Таблица.** Дефицит микронутриентов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [20 с мод.]
- **Table.** Micronutrient deficiency in gastrointestinal diseases [20 with mod.]

Заболевание	Дефицит микронутриентов
Хронический атрофический гастрит	Витамины В <sub>1</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , железо, РР
После резекции желудка	Витамины В <sub>12</sub> , фолиевая кислота, железо
Хронический энтероколит	Витамины В <sub>12</sub> , фолиевая кислота, железо, кальций
Частая рвота, понос	Витамин РР
Хронический гепатит, циррозы печени	Витамины В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , РР, А, Е, К, холин
Болезни желчных путей	Витамины А, К, кальций, магний
Хронический панкреатит	Витамины А, К, кальций

- **Рисунок.** Динамика жалоб в основной группе и группе сравнения до исследования, через 14, 30, 60 и 120 дней (в %)
- **Figure.** Dynamics of complaints in the treatment group and the comparison group at baseline and after 14, 30, 60 and 120 days of the study (%)



па (30 человек) после устранения симптомов обострения заболеваний получала только Омепразол и Ранитидин.

Всем больным была разъяснена суть проводимой терапии и они подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 фирмы Stat Soft@Ink USA. При статистической обработке материала были использованы непараметрические критерии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала амбулаторного этапа наблюдений состояние больных обеих групп было удовлетворительным. Умеренные боли или чувство дискомфорта в эпигастриальной области отмечалось у 80% пациентов, у 40% больных периодически наблюдалась тошнота и нарушение аппетита, у 20% обследованных – отрыжка.

К 14-му дню применения ВМК Гастробин Форте у пациентов обеих подгрупп основной группы существенно уменьшились болевой синдром и диспептические жалобы (рис.). Наряду с этим, больные отмечали улучшение настроения и аппетита. При этом у больных основной группы отмечалась более выраженная положительная динамика указанных симптомов, в то время как у больных группы сравнения в 50% случаев сохранялись диспептические жалобы и умеренный болевой синдром.

К 30-му дню терапии с включением ВМК в лечебный комплекс у 75% пациентов основной группы исчезли диспептические явления и у 70% – жалобы на боли, а у остальных больных сохранялся умеренно выраженный болевой синдром (рис.).

Еще большее снижение частоты жалоб наблюдалось у больных через 2 месяца после начала лечения (рис.). Прием больными обеих подгрупп ВМК в течение 4 месяцев сопровождался отсутствием обострений у 100% пациентов, при этом больные отмечали хорошее общее самочувствие. В группе сравнения жалобы на эпигастриальный дискомфорт, умеренно выраженный непостоянный болевой синдром, неустойчивый стул наблюдались у 6 больных (20%), при этом у половины из этих пациентов диагностировались отчетливые признаки

обострения хронического гастрита и/или гастродуоденита.

Таким образом, установлен выраженный клинический эффект приема ВМК Гастробин Форте с целью профилактики обострения и продления ремиссии при хронической гастродуоденальной патологии. При этом наблюдается и эффект потенцирования эффективности традиционной фармакотерапии. Наряду с этим, необходимо отметить высокий профиль безопасности приема Гастробин Форте при хронических воспалительных заболеваниях ЖКТ. Его длительный прием (в течение 4 месяцев) был абсолютно безопасен, не вызывал нежелательных побочных эффектов, в том числе и аллергического характера.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с хроническим гастритом и гастродуоденитом на этапе амбулаторного долечивания в течение 120 дней приема витаминно-минерального комплекса Гастробин Форте наблюдается более быстрое устранение диспептических явлений и болевого синдрома, при этом отсутствовали клинические признаки вновь возникшего обострения патологии. Существенно, что сочетанное применение при заболеваниях ЖКТ Гастробин Форте и фармакотерапии способствует повышению эффективности лекарственной терапии. Учитывая способность компонентов Гастробин Форте вызывать спазмолитический и болеутоляющий эффекты, указанный витаминно-минеральный комплекс, обогащенный растительными экстрактами, рекомендуется для назначения с профилактической целью больным с хронической гастродуоденальной патологией и с целью профилактики осложнений лекарственной терапии хронического гастрита и гастродуоденита. Гастробин Форте рекомендуется в качестве дополнительного источника витаминов и микроэлементов для долечивания больных после выписки из стационара, а также для продления ремиссий и профилактики обострений.



Поступила / Received: 09.03.2020  
Поступила после рецензирования / Revised: 24.03.2020  
Принята в печать / Accepted: 30.03.2020

Список литературы

1. Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Батурина А.К., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Левин Л.Г. и соавт. Разработка системы диагностики и алиментарной профилактики неинфекционных заболеваний. *Альманах клинической медицины*. 2015;1(1):67–74. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-67-74.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
4. Коль И.Я., Тоболева М.А., Коростелева М.М. Витаминная недостаточность: причины и пути коррекции. *Вопросы детской диетологии*. 2008;6(5):74–76. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/pediatric-nutrition/20082503/volume-6-number-52505/21332>.
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;86(4):113–124. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00067.
6. Masri O.A., Chalhoub J.M., Sharara A.I. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5191–5209. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5191.
7. Sipponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):657–667. doi: 10.3109/00365521.2015.1019918.
8. Li Y., Xia R., Zhang B., Li Ch. Chronic Atrophic Gastritis: A Review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2018;37(3):241–259. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018026839.
9. Kang S.G., Wang C., Matsumoto S., Kim C.H. High and low vitamin A therapies induce distinct FoxP3+ T-cell subsets and effectively control intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1391–1402. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.063.
10. Xu X., Yu E., Liu L., Zhang W., Wei X., Gao X., Song N., Fu C. Dietary intake of vitamins A, C, and E and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(6):529–539. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328364f1eb.
11. Peres W.A., Chaves G.V., Gonçalves J.C., Ramalho A., Coelho H.S. Vitamin A deficiency in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Br J Nutr*. 2011;106(11):1724–1731. doi: 10.1017/S0007114511002145.
12. Clemente C., Elba S., Buongiorno G., Berloco P., Guerra V., Di Leo A. Serum retinol and risk of hepatocellular carcinoma in patients with child-Pugh class A cirrhosis. *Cancer Lett*. 2002;178(2):123–129. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00843-6.
13. Hamamoto S., Fukuda R., Ishimura N., Rumi M.A., Kazumori H., Uchida Y. et al. 9-cis retinoic acid enhances the antiviral effect of interferon on hepatitis C virus replication through increased expression of type I interferon receptor. *J Lab Clin Med*. 2003;141(1):58–66. doi: 10.1067/mlc.2003.8.
14. Mirbagheri S.A., Nezami B.G., Assa S., Hajimahmoodi M. Rectal administration of d-alpha tocopherol for active ulcerative colitis: a preliminary report. *World J Gastroenterol*. 2008;14(39):5990–5995. doi: 10.3748/wjg.14.5990.
15. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42(1):132–138. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012.
16. Erhardt A., Stahl W., Sies H., Lirussi F., Donner A., Häussinger D. Plasma levels of vitamin E and carotenoids are decreased in patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Eur J Med Res*. 2011;16(2):76–78. doi: 10.1186/2047-783X-16-2-76.
17. Lavine J.E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*. 2000;136(6):734–738. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10839868>.
18. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
19. Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безруквицкова Л.М., Коростелева М.М., Гуревич К.Г. и соавт. Эффективность специализированной диетотерапии у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Терапия*. 2020;6(1):141–149. doi: 10.18565/therapy.2020.1.141-149.
20. Пилат Т.Л., Иванов А.А. *Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение)*. М.: Аввалон; 2002. 710 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01000968879>.

References

1. Pogozeva A.V., Sorokina E.Y., Baturin A.K., Peskova E.V., Makurina O.N., Levin L.G. et al. The development of diagnostics and alimentary prevention system of non-communicable diseases. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;1(1):67–74. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-67-74.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
3. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K. et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
4. Kon' I.Ya., Tobeleva M.A., Korosteleva M.M. Vitamin deficiency: causes and ways of correction. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2008;6(5):74–76. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/pediatric-nutrition/20082503/volume-6-number-52505/21332>.
5. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2017;86(4):113–124. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2017-00067.
6. Masri O.A., Chalhoub J.M., Sharara A.I. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5191–5209. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5191.
7. Sipponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):657–667. doi: 10.3109/00365521.2015.1019918.
8. Li Y., Xia R., Zhang B., Li Ch. Chronic Atrophic Gastritis: A Review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2018;37(3):241–259. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018026839.
9. Kang S.G., Wang C., Matsumoto S., Kim C.H. High and low vitamin A therapies induce distinct FoxP3+ T-cell subsets and effectively control intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1391–1402. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.063.
10. Xu X., Yu E., Liu L., Zhang W., Wei X., Gao X., Song N., Fu C. Dietary intake of vitamins A, C, and E and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(6):529–539. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328364f1eb.
11. Peres W.A., Chaves G.V., Gonçalves J.C., Ramalho A., Coelho H.S. Vitamin A deficiency in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Br J Nutr*. 2011;106(11):1724–1731. doi: 10.1017/S0007114511002145.
12. Clemente C., Elba S., Buongiorno G., Berloco P., Guerra V., Di Leo A. Serum retinol and risk of hepatocellular carcinoma in patients with child-Pugh class A cirrhosis. *Cancer Lett*. 2002;178(2):123–129. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00843-6.
13. Hamamoto S., Fukuda R., Ishimura N., Rumi M.A., Kazumori H., Uchida Y. et al. 9-cis retinoic acid enhances the antiviral effect of interferon on hepatitis C virus replication through increased expression of type I interferon receptor. *J Lab Clin Med*. 2003;141(1):58–66. doi: 10.1067/mlc.2003.8.
14. Mirbagheri S.A., Nezami B.G., Assa S., Hajimahmoodi M. Rectal administration of d-alpha tocopherol for active ulcerative colitis: a preliminary report. *World J Gastroenterol*. 2008;14(39):5990–5995. doi: 10.3748/wjg.14.5990.
15. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42(1):132–138. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012.
16. Erhardt A., Stahl W., Sies H., Lirussi F., Donner A., Häussinger D. Plasma levels of vitamin E and carotenoids are decreased in patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Eur J Med Res*. 2011;16(2):76–78. doi: 10.1186/2047-783X-16-2-76.
17. Lavine J.E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*. 2000;136(6):734–738. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10839868>.
18. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
19. Pilat T.L., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukviyckova L.M., Korosteleva M.M., Gurevich K.G. et al. The effectiveness of specialized diet therapy in patients with diseases of the gastrointestinal tract. *Terapiya = Therapy*. 2020;6(1):141–149. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.1.141-149.
20. Pilat T.L., Ivanov A.A. *Biologically active food additives (theory, production, use)*. Moscow: Avvalon, 2002; 710 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01000968879>.

**Информация об авторах:**

**Пилат Татьяна Львовна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; e-mail: tpilat@leovit.ru

**Бессонов Владимир Владимирович**, д.б.н., заведующий лабораторией химии пищевых продуктов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; e-mail: bessonov@ion.ru

**Коростелева Маргарита Михайловна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; e-mail: korostel@bk.ru

**Радыш Иван Васильевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: ivradysh@mail.ru

**Ханферьян Роман Авакович**, д.м.н., профессор, кафедра иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: khanfer1949@gmail.com

**Information about the authors:**

**Tatyana L. Pilat**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health"; 31, Prospekt Budennogo, Moscow, 105275, Russia; e-mail: tpilat@leovit.ru

**Vladimir V. Bessonov**, Dr. of Sci. (Bio.), Head of Food Chemistry Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety"; 2/14, Ustinskiy Proezd, Moscow, 109240, Russia; e-mail: bessonov@ion.ru

**Margarita M. Korosteleva**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety"; 2/14, Ustinskiy Proezd, Moscow, 109240, Russia; e-mail: korostel@bk.ru

**Ivan V. Radysh**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: ivradysh@mail.ru

**Roman A. Khanferyan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Immunology and Allergology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: khanfer1949@gmail.com

# Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированных энтеропатий

**И.А. Викторова**, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru

**Д.И. Трухан**, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

**Д.С. Иванова**✉, ORCID: 0000-0002-4145-7969, e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; Россия, 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12

## Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в настоящее время активно используются в реальной клинической практике и повседневной жизни при широком круге патологических состояний и заболеваний и входят в лекарственный арсенал врачей различных специальностей. Наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных осложнений. Особую актуальность приобретает негативное специфическое действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Проблема НПВП-гастропатии широко обсуждается в литературе, что во многом обусловлено возможностями ее профилактики и лечения с использованием ингибиторов протонной помпы. Вопросам НПВП-зависимого поражения кишечника в течение длительного времени уделялось значительно меньшее внимание, что может быть связано с меньшими инструментальными возможностями диагностики этих поражений и отсутствием эффективных средств для их профилактики и лечения. В представленном обзоре рассмотрены вопросы патогенеза, клиники и диагностики НПВП-энтеропатии.

Ингибиторы протонной помпы эффективно предупреждают развитие диспепсии, эрозий и язв, а также желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП на уровне верхних отделов желудочно-кишечного тракта, однако они малоэффективны в плане профилактики и лечения НПВП-энтеропатии. Новым подходом является использование препарата ребамипида, доказавшего свою клиническую эффективность в предупреждении НПВП-опосредованного поражения верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. В настоящее время ребамипид включен в рекомендации ведущих профильных сообществ России и рекомендован не только для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, но и в составе комплексной терапии язвенной болезни и антихеликобактерной терапии.

В представленном обзоре рассмотрены исследования, свидетельствующие о эффективности и безопасности ребамипида для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия, клиника, диагностика, профилактика, лечение, ребамипид

**Для цитирования:** Викторова И.А., Трухан Д.И., Иванова Д.С. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированных энтеропатий. *Медицинский совет.* 2020;(5):30–40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies

**Inna A. Viktorova**, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru

**Dmitry I. Trukhan**, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

**Darya S. Ivanova**✉, ORCID: 0000-0002-4145-7969, e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

## Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are currently actively used in real clinical practice and everyday life with a wide range of pathological conditions and diseases, and are part of the medicinal arsenal of doctors of various specialties. Along with high pharmacotherapeutic efficacy according to the main indications, a whole range of various complications is associated with the use of NSAIDs. Of particular relevance is the negative specific effect of NSAIDs on the mucous membrane of the gastrointestinal tract.

The problem of NSAID gastropathy is widely discussed in the literature, which is largely due to the possibilities of its prevention and treatment using proton pump inhibitors. For a long time, much less attention was paid to the issues of NSAID-dependent bowel damage, which may be associated with less instrumental diagnostic capabilities of these lesions and the lack of effective means for their prevention and treatment. The review presented addresses the pathogenesis, clinical features and diagnosis of NSAID enteropathy.

Proton pump inhibitors effectively prevent the development of dyspepsia, erosion and ulcers, as well as gastrointestinal bleeding when taking NSAIDs at the level of the upper gastrointestinal tract, but they are ineffective in preventing and treating NSAID enteropathy. A new approach is the use of rebamipide, which has proven its clinical effectiveness in the

prevention of NSAID-mediated lesions in the upper and lower gastrointestinal tract. Currently, rebamipid is included in the recommendations of the leading specialized communities in Russia and is recommended not only for the prevention and treatment of NSAIDs induced gastrointestinal lesions, but also as part of the complex therapy of peptic ulcer and anti-helicobacter therapy.

The review reviewed studies showing the efficacy and safety of rebamipide for the treatment and prevention of NSAID enteropathy.

**Keywords:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs-gastropathy, NSAIDs-enteropathy, clinic, diagnosis, prevention, treatment, rebamipide

**For citation:** Viktorova I.A., Trukhan D.I., Ivanova D.S. Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):30–40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее распространенных лекарственных препаратов. К основным терапевтическим эффектам НПВП относятся: противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий. Показаниями к назначению НПВП являются боль, воспалительные процессы различной природы, лихорадка, склонность к развитию тромбозов (ацетилсалициловая кислота) [1, 2].

В 1897 г. был осуществлен промышленный синтез аспирина (ацетилсалициловой кислоты), остающегося и сегодня одним из наиболее популярных и востребованных препаратов среди НПВП.

НПВП в настоящее время активно используются в реальной клинической практике и повседневной жизни при широком круге патологических состояний и заболеваний и входят в лекарственный арсенал врачей различных специальностей. Широкому распространению приема НПВП способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве стран мира и, соответственно, увеличение распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой патологии. НПВП являются одним из важных и незаменимых компонентов комплексного лечения болезней, сопровождающихся суставным синдромом [2, 3].

Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства. В течение года число принимающих НПВП составляет более 300 млн человек, при этом лишь треть из них принимают НПВП по назначению врача. В США ежегодно продаются свыше 30 млрд таблеток НПВП, а в развитых странах препараты из этой группы получают 20–30% и более лиц пожилого возраста. В конце XX в. и в начале века нынешнего отмечена тенденция увеличения потребления НПВП в 2–3 раза каждые 10 лет [1, 2].

## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НПВП

К сожалению, наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных, иной раз фатальных, осложнений. Так, на долю НПВП приходится 20–25% всех зарегистрированных случаев лекарствен-

ной болезни (побочного действия лекарственных препаратов). От осложнений, обусловленных приемом НПВП, ежегодно в Великобритании умирают до 2 тыс. пациентов, в Испании смертность пациентов, принимающих НПВП/ацетилсалициловую кислоту (АСК) составляет 15,3 на 100 тыс. С употреблением НПВП в США связано 107 тыс. госпитализаций и 16,5 тыс. случаев смерти в год [3–6].

Особую актуальность приобретает негативное специфическое действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Неблагоприятные побочные эффекты характерны практически для всех представителей группы НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Данная проблема актуальна не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте, поскольку значительно увеличивает количество госпитализаций и летальных исходов, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований. Так, около 80% случаев смерти, ассоциированных с язвенной болезнью, приходится на пациентов, принимающих НПВП, а ежегодные затраты на лечение осложнений со стороны ЖКТ вследствие приема препаратов группы НПВП составляли около 4 млрд долларов в конце прошлого века [7–13].

## НПВП-ГАСТРОПАТИЯ

При длительном (более 6 недель) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов [8, 14, 15]. Примерно у 30–40% пациентов, длительно принимающих НПВП, развиваются симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии. У половины пациентов с симптомами диспепсии, связанной с приемом НПВП, при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, а у каждого 1/5–1/4 – язвы. В пожилом возрасте увеличивается частота развития язв двенадцатиперстной кишки – до 30% больных, принимающих НПВП. У больных ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВП, риск госпитализации или смерти из-за гастроэнтерологических проблем оценивается как 1,3–1,6% в год, что позволяет рассматривать желудочно-кишечные осложнения в качестве одной из частых причин смерти при этом заболевании [1, 16, 17].

Термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) был предложен S. Roth в 1986 г. для дифференциации специ-

фического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни [18, 19].

Данным термином принято обозначать специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, которая возникает в результате системного негативного воздействия НПВП и проявляется не только диспепсией и эпигастральной болью, но и развитием эрозий слизистой оболочки, язв и «гастроинтестинальными катастрофами» (кровотечениями и перфорацией). В отличие от классической язвенной болезни, НПВП-гастропатия чаще поражает не 12-перстную кишку, а верхний отдел ЖКТ и обычно развивается у пожилых, а не у молодых больных [18, 19].

По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выделяют два варианта поражения ЖКТ. НПВП-индуцированная гастропатия характеризуется поражением верхних отделов ЖКТ, возникающим в хронологической связи с приемом НПВП, и наличием повреждения слизистой оболочки, подтвержденного ЭГДС. НПВП-ассоциированная диспепсия характеризуется возникновением диспепсии в хронологической связи с приемом НПВП, при отсутствии повреждения слизистой оболочки ЖКТ, подтвержденного ЭГДС [1, 2].

У 4 из 5 пациентов, принимающих НПВП, отмечается бессимптомное течение гастропатии, обусловленное имеющимся болевым синдромом, связанным с основным заболеванием, наличием сопутствующей патологии (болезни сердца, сосудов, почек и других органов) и анальгетическим эффектом самих НПВП.

К основным симптомам НПВП-гастропатии относятся: эпигастральная боль, ощущение дискомфорта в эпигастрии, изжога, потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в животе, диарея [1, 9, 20]. Клиническая картина при НПВП-гастропатиях характеризуется отсутствием корреляции между клинической симптоматикой и выраженностью эндоскопических изменений. Часто при наличии множественных эрозий и язв желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, что повышает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, которые нередко могут приводить к летальному исходу. Напротив, у пациентов с выраженной клинической симптоматикой при эндоскопическом исследовании достаточно часто выявляются минимальные изменения слизистой оболочки.

Проблема НПВП-гастропатии широко обсуждается в литературе, что во многом обусловлено возможностями ее профилактики и лечения с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП). Вопросам НПВП-зависимого поражения кишечника в течение длительного времени уделялось значительно меньшее внимание, что может быть связано с меньшими инструментальными возможностями диагностики этих поражений и отсутствием эффективных средств для их профилактики и лечения, несмотря на сообщения ряда авторов еще в 90-е годы прошлого века [21–23] о том, что количество побочных эффектов со стороны НПВП на дистальные отделы кишечника могут даже превышать их негативное влияние на гастродуоденальную зону.

## НПВП-ЭНТЕРОПАТИЯ

Истинная частота повреждений тонкого кишечника стала очевидной лишь после появления принципиально новых эндоскопических методов – капсульной эндоскопии и двухбаллонной энтероскопии [24–27]. В настоящее время около 40% желудочно-кишечных побочных эффектов НПВП приходится на кишечник [28, 29]. По другим данным, изъязвления кишечника обнаруживаются у 30–40% людей, принимающих НПВП, кровотечения и анемия – у трети, а воспалительное повреждение слизистой оболочки кишечника – более чем у 2/3 больных [26, 27]. При этом отмечается, что даже непродолжительные курсы приема НПВП и применение низких кардиологических доз ацетилсалициловой кислоты/аспирина сопровождаются повреждением слизистой оболочки кишечника [30, 31].

Таким образом, НПВП-индуцированная энтеропатия рассматривается как патология тонкого кишечника, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты). НПВП-энтеропатия характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диапедезом эритроцитов (приводящих к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии), нарушением процессов переваривания и всасывания пищи, а также повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений: кровотечения, перфорации, появления циркулярных стриктур, нарушения кишечной проходимости [32, 33].

Патогенетические механизмы НПВП-индуцированного повреждения кишечника отличаются от патологических процессов в верхних отделах ЖКТ. Они включают в себя прямое поражение слизистой (особо актуальное при использовании кишечнорастворимых форм препаратов), повреждение митохондрий, нарушение взаимодействия между энтероцитами, способствующее повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника в отношении потенциальных патогенных факторов (бактерии и их токсины, желчные кислоты, энзимы), и нейтрофильную активацию. Важная роль отводится нарушениям микроциркуляции в слизистой вследствие подавления синтеза простагландинов и оксида азота. Триггером в НПВП-опосредованном повреждении тонкой кишки может быть транслокация кишечной микрофлоры в слизистую оболочку. К дополнительным факторам относится энтерогепатическая циркуляция некоторых НПВП, особенно в сочетании с компонентами желчи [34–37].

НПВП-энтеропатия может проявляться остро-профузными кишечными кровотечениями, перфорацией и стриктурами тонкой кишки [38–40]. Однако существенно чаще основным признаком НПВП-энтеропатии становится субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии (ЖДА), которая сопровождается существенным снижением кислородной емкости крови, уменьшением устойчивости к нагрузкам и в конечном счете повышает риск развития кардиоваскулярных катастроф [3, 41–45].

НПВП-энтеропатия не имеет характерных клинических и эндоскопических признаков. По данным видео-

капсульной эндоскопии, двухбаллонной энтероскопии и анализа секционного материала в большинстве случаев повреждения слизистой оболочки при НПВП-энтеропатии представляют собой геморрагии, эрозии или небольшие (до 3–5 мм в диаметре) неглубокие язвы [3, 26, 43, 46, 47]. В качестве специфичной для НПВП-энтеропатии патологии рассматривается наличие тонких, от 2 до 7 мм толщиной, циркулярных стриктур, преимущественно формирующихся в подвздошной кишке («диафрагмы»), которые могут стать причиной кишечной непроходимости или задержки капсулы при проведении видеокапсульной эндоскопии [48–50].

В большинстве случаев НПВП-энтеропатию можно предполагать при развитии у пациента желудочно-кишечного кровотечения неясного генеза [20, 51, 52] (когда эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия не позволяют определить его источник) или при выявлении ЖДА и гипоальбуминемии на фоне длительного приема НПВП/ацетилсалициловой кислоты [3, 26, 43, 46, 47].

Клинико-диагностический алгоритм должен учитывать клинические данные и анамнез: прием НПВП/ацетилсалициловой кислоты (обычно не менее 2 недель); отсутствие указаний на прием антибактериальных препаратов; исключение воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит); субклиническое (малосимптомное или бессимптомное) течение при возможном наличии разнообразных абдоминальных симптомов (эпигастральная боль, эпигастральное вздутие, тошнота, метеоризм, чувство распирания в животе, диарея, запор); проявления скрытого или явного кишечного кровотечения (мелена, гематохезия); клинические признаки кишечной обструкции (при развитии стриктур). Из лабораторно-инструментальных методов в диагностике необходимо ориентироваться на результаты, полученные при видеокапсульной эндоскопии (выявление петехий, эрозивно-язвенных поражений, очагов «оголенной» слизистой оболочки, концентрических стриктур кишки), которая рассматривается в качестве «золотого» стандарта диагностики, а также результаты двухбаллонной или спиральной энтероскопии, рентгеноскопии (пассаж бария по тонкой кишке), лабораторных и биохимических анализов (выявление железодефицитной анемии, гипоальбуминемии); исследования кала на скрытую кровь (оптимально использование иммунохроматографического метода с обнаружением специфических антител к гемоглобину человека) и фекального кальпротектина [26, 27, 53–55].

## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГАСТРО-И ЭНТЕРОПРОТЕКЦИИ

В совместных рекомендациях Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли [56] даны рекомендации по диагностике и мероприятиям по снижению риска нежелательных явлений при длительном использовании НПВП (табл.).

ИПП эффективно предупреждают развитие диспепсии, эрозий и язв, а также ЖКТ-кровотечений при приеме НПВП на уровне верхних отделов ЖКТ [3, 43, 56].

Однако в последнее десятилетие активно изучаются вопросы безопасности самих ИПП [57, 58]. Так, на сайте Американской кардиологической ассоциации опубликованы результаты исследования, в котором изучалась возможная связь между применением ИПП и инсультом [59, 60]. В ходе исследования были проанализированы медицинские записи 244 679 пациентов из Дании (средний возраст 57 лет). В течение 6 лет наблюдений у 9489 пациентов был зафиксирован первый ишемический инсульт. По мнению исследователей, прием ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол и эзомепразол) повышает риск развития инсульта на 21%. При этом другие группы лекарственных препаратов, используемых для снижения кислотности желудка, не вызывали повышение риска инсульта [59, 60].

Британские исследователи обнаружили, что у пациентов пожилого возраста продолжительный (на протяжении более 1 года) прием ИПП связан с увеличением риска развития внебольничной пневмонии [61, 62].

Сотрудники университета штата Калифорния (Сан-Диего, США) получили данные, свидетельствующие о повышенном риске развития различных нарушений функции почек при использовании ИПП. Исследователями были выделены две группы пациентов: пациенты, принимавшие ИПП (почти 43 тыс. человек – группа I) и пациенты, принимавшие H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы (почти 8 тыс. больных – группа II). Уникальность этого исследования заключалась в том, что никаких иных лекарственных препаратов, кроме ИПП и, соответственно, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов, участники из обеих групп не принимали. О побочных реакциях, связанных с нарушениями функции почек, сообщали 5,6% испытуемых из группы ИПП и 0,7% из группы H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов. Авторы исследования установили, что по сравнению с группой II прием ИПП был связан с увеличением риска развития патологии почек: хронической болезни почек – в 28,4 раза; острой

● **Таблица.** Контроль нежелательных явлений при длительном использовании НПВП [56]

● **Table.** Control of adverse events during prolonged use of NSAIDs [56]

Нежелательные явления	Диагностика		Мероприятия по снижению риска
	методы диагностики	кратность	
НПВП-гастропатия	Эзофагогастродуоденоскопия	Каждые 12 месяцев или по показаниям	Профилактический прием ИПП, прием ребамипида, эрадикация <i>H. pylori</i>
	Оценка жалоб, выявление признаков ЖКК (кал черного цвета, рвота «кофейной гущей», тахикардия, гипотония и др.)	Во время каждого визита (не реже 1 раза в 3 месяца)	
НПВП-энтеропатия	Уровень гемоглобина	Каждые 3 месяца	Профилактический прием ребамипида
	Капсульная эндоскопия	По показаниям	

почечной недостаточности – в 4,2 раза; терминальной стадии хронической почечной недостаточности – в 35,5 раза; ухудшения функции почек неустановленной этиологии – в 8 раз; нефролитиаза – в 2,8 раза [63].

В ряде исследований отмечается, что ИПП малоэффективны в отношении профилактики НПВП-энтеропатии. Более того, прием ИПП способен увеличивать риск развития этой патологии [64, 65]. Это во многом связано с повышением контаминации кишки условно-патогенной и патогенной флорой, вызванной значительным снижением кислотности желудочного сока. В серии популяционных исследований показано, что прием ИПП в 2–5 раз увеличивает риск развития инфекции, вызванной сальмонеллой, кампилобактером, клостридиями и другими микроорганизмами [26, 66–68].

### РЕБАМИПИД – УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГАСТРО-И ЭНТЕРОПРОТЕКТОР

Очевидно, что для профилактики поражения кишечника, связанного с приемом НПВП/ацетилсалициловой кислоты, требуется совершенно иной подход. И таким подходом является использование относительно нового препарата для российских врачей – ребамипида, доказавшего свою клиническую эффективность в предупреждении НПВП-опосредованного поражения как верхних, так и нижних отделов ЖКТ.

Ребамипид – производное хинолинона, был разработан японской фирмой Otsuka Pharmaceutical Company и используется в клинической практике с 1990 г. В силу ряда причин (связанных с маркетинговой политикой производителей) препарат применяется в основном в странах Азии – Японии, Китае и Южной Корее, где сложилось позитивное отношение к препарату как действенному и безопасному средству для лечения заболеваний пищеварительной системы [69–73].

Ребамипид, 2-(4-хлорбензоилами-но)-3-[2(1H)-хинолин-4-ил] пропионовая кислота, открывает новое направление в фармакотерапии НПВП-ассоциированных гастропатий и энтеропатий. Ребамипид быстро всасывается при приеме внутрь,  $C_{max}$  достигается через 2 ч от момента приема препарата,  $T_{1/2}$  составляет около часа, связь с белками плазмы – около 98%. Не аккумулируется в тканях организма, до 10% ЛС выводится почками в неизменном виде.

Являясь хинолоновым производным, ребамипид повышает синтез простагландинов в слизистой ЖКТ, что сопровождается стимуляцией кровотока и синтеза защитной слизи. В экспериментальных исследованиях показано, что репаративное действие ребамипида реализуется за счет индукции синтеза простагландинов посредством экспрессии циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) [74, 75] и блокады соответствующих рецепторов [76]. Ребамипид также активирует факторы роста: EGF [77], VEGF [78], HGF [79]. Цитопротекторный эффект ребамипида связан с индукцией секреции слизи [80, 81]. Противовоспалительное действие препарата осуществляется за счет утилизации свободных радикалов [82], ингибирования активации нейтрофилов и их миграции [83, 84], а также ингибирования

продукции цитокинов лейкоцитами и эпителиальными клетками желудка [85, 86]. Антихеликобактерный эффект обеспечивается посредством снижения уровня колонизации слизистой [87] и ингибирования адгезии *H. pylori* к эпителию желудка [88].

В экспериментальной работе показана способность ребамипида восстанавливать секрецию энтеропротективного пептида дефензина-5 [89], которая угнетается при приеме НПВП. Под воздействием ребамипида отмечается увеличение внутрикишечного числа грамположительных лактобацилл и уменьшение грамотрицательных бактериоидов и клостридий [89]. Продемонстрирована способность ребамипида нормализовать экспрессию генов матриксных металлопротеиназ, активированных приемом НПВП, и тем самым уменьшать выраженность воспалительного повреждения слизистой кишечника [90].

Ребамипид доказал свою эффективность в предупреждении эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ в ряде рандомизированных клинических исследований при применении селективных и неселективных НПВП, малых доз ацетилсалициловой кислоты [73, 91–94]. Однако верхними отделами ЖКТ протективный эффект ребамипида не ограничивается.

Так, в нескольких рандомизированных клинических исследованиях при помощи капсульной эндоскопии была доказана способность ребамипида снижать в 4 раза риск развития повреждений тонкого кишечника у здоровых добровольцев, принимавших диклофенак и ИПП [95, 96]. В рандомизированном исследовании на здоровых добровольцах было показано предупреждение ребамипидом изъязвления слизистой кишечника при приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты и ИПП. Было отмечено достоверно меньшее количество петехий и эрозий в группе ребамипида: 15,5% в сравнении с 48,4% в группе плацебо [97].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с участием здоровых мужчин-добровольцев, принимавших диклофенак натрия 75 мг/сут + омепразол 20 мг/сут с целью изучения профилактической эффективности ребамипида, было отмечено, что в группе плацебо среднее количество повреждений слизистой оболочки тонкого кишечника по данным капсульной эндоскопии на одного человека составило 25, в группе наблюдения, в которой принимали ребамипид, – 8,9. Таким образом, прием ребамипида способствовал трехкратному снижению количества повреждений слизистой оболочки тонкого кишечника по сравнению с плацебо [96].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [98] участвовали пациенты, не менее 3 месяцев до начала исследования принимавшие НПВП или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Применение на протяжении 4 недель 300 мг в сутки ребамипида привело к достоверному уменьшению (по данным капсульной эндоскопии) количества эрозивно-язвенных повреждений слизистой кишечника, в то время как в группе плацебо число таких повреждений даже увеличилось. В группе ребамипида также отмечалось повышение содержания протеинов в крови (в группе

плацебо протеин снижался), что может быть следствием позитивного влияния ребамипида на состояние кишечной проницаемости [98].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании для оценки эффективности и безопасности высокой дозы ребамипида [99] критерием включения в исследование было наличие не менее 3 эрозий или язвы тонкой кишки (по данным капсульной эндоскопии), выявленных у пациентов, не менее 3 мес. принимавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Ребамипид назначался в очень высокой дозе – по 300 мг 3 раза в день (900 мг/сут) на 8 недель, контролем служило плацебо. Согласно полученным данным, активная терапия обеспечила заживление эрозий и язв у 32% пациентов, а плацебо – только у 7,7%. Тройная доза ребамипида хорошо переносилась пациентами.

В метаанализе [73] четырех рандомизированных клинических исследований показано почти трехкратное превосходство ребамипида над плацебо в предупреждении НПВП-индуцированной энтеропатии. При этом подчеркиваются безопасность ребамипида и редкое развитие побочных эффектов, которые у подавляющего большинства пациентов не потребовали прекращения лечения.

Из 10 047 пациентов, принимавших ребамипид, нежелательные реакции, включая отклонение лабораторных показателей от нормы, отмечали 54 (0,54%). Нежелательные явления преимущественно были связаны с ЖКТ: запор, метеоризм, тошнота, диарея [72].

При изучении влияния цитохрома P450 на метаболизм ребамипида в печени человека отмечено, что ребамипид не оказывает ингибирующего влияния на CYP1A2, 2C9-, 2C19-, 2D6, 2E1- и 3A4-катализаторы метаболизма. Метаболическое воздействие CYP3A4 считается незначительным для метаболизма ребамипида в организме человека. Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод, что лекарственные взаимодействия с ферментами цитохрома P450 не участвуют ни в метаболизме ребамипида, ни в метаболизме других препаратов, одновременно вводимых с ребамипидом [100].

Таким образом, любые НПВП и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты у большинства больных вызывают НПВП-индуцированное повреждение кишечника. Назначение антисекреторных препаратов не только не защищает, но может усиливать повреждение кишечника, в отличие от верхних отделов ЖКТ. Ребамипид является доступным, эффективным и безопасным препаратом, способным не только предотвратить повреждение слизистой кишечника, но и лечить НПВП-энтеропатию [33, 68, 101–103].

Оригинальный препарат ребамипида Mucosta Tablettes 100 mg, с 2017 г. Rebamipide Tablettes 100 mg Otsuka компании Otsuka Pharmaceutical Co Ltd (Япония)<sup>1</sup>, отсутствует на российском фармацевтическом рынке. Первые дженерические препараты ребамипида появились на российском фармацевтическом рынке в 2016 г. Появление дженериков способствовало проведению большого числа

отечественных исследований ребамипида [103–109], подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Однако, в отличие от ревматологов, врачи первичного звена еще недостаточно широко используют ребамипид в своей практике [110].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ребамипид включен в рекомендации ведущих профильных сообществ России (Ассоциация ревматологов России, Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество по изучению боли, Ассоциация травматологов-ортопедов России и др.) и рекомендован не только для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, но и в составе комплексной терапии язвенной болезни и антихеликобактерной терапии.

Появление в 2019 г. на российском фармацевтическом рынке отечественного бренд-дженерика ребамипида – препарата Гастростат® повышает доступность эффективной и безопасной терапии для пациентов с язвенной болезнью желудка, хроническим гастритом с повышенной кислотообразующей функцией желудка в фазе обострения, эрозивным гастритом, НПВП-индуцированной гастропатией и энтеропатией.

Гастростат® повышает содержание простагландина E2 (PGE2) в слизистой оболочке желудка и в содержимом желудочного сока. Оказывает цитопротекторное действие в отношении слизистой желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот и щелочей, ацетилсалициловой кислоты. Способствует активации ферментов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, и повышает содержание слизи на поверхности стенки желудка. Способствует улучшению кровоснабжения слизистой желудка, активизирует ее барьерную функцию, активизирует щелочную секрецию желудка, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, очищает слизистую от гидроксильных радикалов и подавляет супероксиды, продуцируемые полиморфноядерными лейкоцитами и нейтрофилами в присутствии *Helicobacter pylori*, защищает слизистую желудка от поражения бактериями, оказывает гастропротекторное действие при воздействии на слизистую НПВП.

Гастростат® принимается внутрь, по 100 мг 3 раза/сут. Курс лечения составляет 2–4 недели, в случае необходимости может быть продлен до 8 недель.

Наличие в арсенале практического врача препарата Гастростат® позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию НПВП-индуцированной энтеропатии и гастропатии, а также широкого спектра кислотозависимых заболеваний.



Поступила / Received: 26.03.2020  
Поступила после рецензирования / Revised: 10.04.2020  
Принята в печать / Accepted: 14.04.2020

<sup>1</sup> Otsuka Pharmaceutical Factory launches in Japan the anti-gastritis and anti-gastric ulcer agent "Rebamipide Tablets 100mg Otsuka". Available at: <https://www.otsuka.com/en/hd-release/release/pdf.php?news=1586>.

## Список литературы

- Насонов Е.Л. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
- Насонов Е.Л. (ред.) *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
- Верткин А.Л., Носова А.В., Алисов В.А., Заиченко Д.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. *Consilium medicum*. 2013;15(8):63–67.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. *Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний*. СПб.: СпецЛит; 2014. 159 с. Режим доступа: <https://www.libfox.ru/654075-dmitriy-truhan-klinika-diagnostika-i-lechenie-osnovnyh-revmaticheskikh-bolezney.html>.
- Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):27–33. Режим доступа: [https://consilium.orscience.ru/archive/2015/nesteroidnye-protivovospalitelnye-preparaty-skvoz-prizmu-komorbidnosti-i-lekarstvennoy-bezopasnosti\\_5175/?element](https://consilium.orscience.ru/archive/2015/nesteroidnye-protivovospalitelnye-preparaty-skvoz-prizmu-komorbidnosti-i-lekarstvennoy-bezopasnosti_5175/?element).
- Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. *РМЖ*. 2014;(10):772–776. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/farmakoterapiya/Novye\\_vozmoghnosti\\_v\\_minimizacii\\_riska\\_NPVP-inducirovannyh\\_gastropatij/](https://www.rmj.ru/articles/farmakoterapiya/Novye_vozmoghnosti_v_minimizacii_riska_NPVP-inducirovannyh_gastropatij/).
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жияев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–115. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30513256&>.
- Hunt R., Lazenby L.B., Marakhouki Y.C., Manu C., Ramesh G.N., Aye K.S. et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8(2):148–160. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1281.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Бусалаева Е.И., Ярыкова И.В., Гудошникова Н.Б. Адекватная защита желудка – обязанность врача любой специальности. К вопросу о применении нестероидных противовоспалительных препаратов в практике интерниста. *Здравоохранение Чувашии*. 2018;(2):37–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35143199>.
- Дроздов В.Н., Мещеряков Ю.В., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. НПВП-повреждения желудочно-кишечного тракта: новые возможности профилактики гастро- и энтеропатий. *Медицинский совет*. 2019;(21):166–174. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-166-174.
- Дыдыкина И.С., Коваленко П.С. Основные аспекты профилактики и лечения НПВП-гастропатии в свете новой идеологии современной медицины. *Терапия*. 2019;(1):182–192. doi: 10.18565/therapy.2019.1.182-192.
- Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19–25.
- Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. *Consilium medicum. Гастрэнтерология*. 2011;(1):16–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256336>.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(11):104–114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.
- Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A., Payne K., Webb R., Roberts C. et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2006;10(38). doi: 10.3310/hta10380.
- Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Roth S.H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*. 2012;72(7):873–879. doi: 10.2165/11633740-000000000-00000.
- Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. *Clin Interv Aging*. 2011;2011(6):125–131. doi: 10.2147/CLIA.S21107.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов*. М.: Практическая медицина; 2016. 168 с.
- Langman M.J., Morgan L., Worrall A. Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and haemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6465):347–349. doi: 10.1136/bmj.290.6465.347.
- Bjarnason I., Williams P., Smethurst P., Peters T.J., Levi A.J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut*. 1986;27(11):1292–1297. doi: 10.1136/gut.27.11.1292.
- Bjarnason I., Zanelli G., Prouse P., Williams P., Gumpel M.J., Levi A.J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human small intestine. *Drugs*. 1986;32(S1):35–41. doi: 10.2165/00003495-198600321-00007.
- Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T., Tominaga K., Otani K., Nadatani Y., Fujiwara Y. Small intestinal injury caused by NSAIDs/aspirin: finding new from old. *Curr Med Chem*. 2012;19(1):77–81. doi: 10.2174/092986712803414105.
- Srinivasan A., De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(9):941–947. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769.
- Tai F.W.D., McAlindon M.E. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(3):175–182. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427.
- Watanabe T., Fujiwara Y., Chan F.K.L. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol*. 2019. doi: 10.1007/s00535-019-01657-8.
- Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135(1):41–60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.
- Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1517–1525. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
- Wallace J.L. Polypharmacy of osteoarthritis: the perfect intestinal storm. *Dig Dis Sci*. 2013;58(11):3088–3093. doi: 10.1007/s10620-013-2777-8.
- Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12):1861–1876. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861.
- Zeino Z., Sisson G., Bjarnason I. Adverse effects of drugs on small intestine and colon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):133–141. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.008.
- Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016;10(4):97–105. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
- Eun C.S., Kim Y.S., Han D.S., Choi J.H., Lee A.R., Park Y.K. Lactobacillus casei prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells. *APMIS*. 2011;119(12):49–56. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02691.x.
- Syer S.D., Blackler R.W., Martin R., de Palma G., Rossi L., Verdu E. et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):387–393. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1.
- Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
- Карева Е.Н. НПВП-энтеропатия – перспективы профилактики и лечения. *РМЖ*. 2019;(7):11–14. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-entropatiya\\_perspektivy\\_profilaktiki\\_i\\_lecheniya/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-entropatiya_perspektivy_profilaktiki_i_lecheniya/).
- Allison M., Howatson A., Torrance C., Lee F.D., Russell R.I. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1992;327(11):749–754. doi: 10.1056/NEJM199209103271101.
- Davies N., Saleh J., Skjold N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci*. 2000;3(1):137–155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954683>.
- Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:S3. doi: 10.1186/ar4175.
- Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44–49. doi: 10.2174/1874312901206010044.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Железodefицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. *Гинекология*. 2013;15(5):95–99. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2079-5831/article/view/28281>.
- Hariforoosh S., Asghar W., Jamal F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–847. doi: 10.18433/j3vw2f.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2016. 319 с.
- Трухан Д.И. Железodefицитная анемия: актуальные вопросы диагностики и профилактики на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Фарматека*. 2018;(13):84–90. doi: 10.18565/pharmateca.2018.13.84-90.
- Lanas A., Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38(2):333–352. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
- Tsujimoto S., Mokuda S., Matoba K., Yamada A., Jouyama K., Murata Y. et al. The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200023. doi: 10.1371/journal.pone.0200023.
- Wang M.L., Miao F., Tang Y.H., Zhao X.S., Zhong J., Yuan F. Special diaphragm-like strictures of small bowel unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *World J Gastroenterol*. 2011;17(31):3596–3604. doi: 10.3748/wjg.v17.i31.3596.
- Flicek K.T., Hara A.K., De Petris G., Pasha S.F., Yadav A.D., Johnson C.D. Diaphragm disease of the small bowel: a retrospective review of CT findings. *Am J Roentgenol*. 2014;202(2):W140–W145. doi: 10.2214/AJR.13.10732.
- Frye J.M., Hansel S.L., Dolan S.G., Fidler J.L., Song L.M., Barlow J.M. et al. NSAID enteropathy: appearance at CT and MR enterography in the age of multi-modality imaging and treatment. *Abdom Imaging*. 2015;40(5):1011–1025. doi: 10.1007/s00261-015-0367-2.

51. Трухан Д.И. Кровь в стуле: вопросы дифференциальной диагностики. *Справочник поликлинического врача*. 2016;(6):38–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29117572>.
52. Трухан Д.И., Никоненко В.А. Дифференциальный диагноз крови в стуле. Точное обследование – залог успешного лечения. *Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2016;(3-4):36–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27337736>.
53. Tacheci I, Koráková M, Rejchrt S, Bures J. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced injury to the small intestine. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2010;53(1):3–11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20608226>.
54. Shim Y.K., Kim N. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(6):300–312. doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.300.
55. Pardi D.S. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):78–85. doi: 10.1038/ajg.2016.477.
56. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Арутюнов Г.Л., Каратеев А.Е. и соавт. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):69–75. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-69-75.
57. Haastруп P.F., Thompson W., Søndergaard J., Jarbøl D.E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(2):114–121. doi: 10.1111/bcpt.13023.
58. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней: сводку призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(2):10–18.
59. Schubert M.L. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(6):451–457. doi: 10.1097/MOG.0000000000000471.
60. Song T.J., Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216750. doi: 10.1371/journal.pone.0216750.
61. Zirk-Sadowski J., Masoli J.A., Delgado J., Hamilton W., Strain D., Henley W. et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1332–1338. doi: 10.1111/jgs.15385.
62. Ble A., Zirk-Sadowski J., Masoli J.A. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2428–2429. doi: 10.1111/jgs.15637.
63. Makunts T., Cohen I.V., Awdishu L., Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep*. 2019;9(1):2282. doi: 10.1038/s41598-019-39335-7.
64. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastroin testinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1699–1709. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015.
65. Clooney A.G., Bernstein C.N., Leslie W.D., Vagianos K., Sargent M., Laserna-Mendieta E.J. et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(9):974–984. doi: 10.1111/apt.13568.
66. Bavishi C., Dupont H.L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1269–1281. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x.
67. Janarthanan S., Ditah I., Adler D.G., Ehrinpreis M.N. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1001–1010. doi: 10.1038/ajg.2012.179.
68. Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Крюков Е.В. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):559–567. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-048.
69. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(S1):S3–S11. doi: 10.1007/s10620-005-2800-9.
70. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(S1):55–62. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
71. Fujiwara Y., Higuchi K., Tominaga K., Watanabe T., Arakawa T. Quality of ulcer healing and rebamipide. *Nihon Rinsho*. 2005;63(S11):397–400. (In Japanese). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16363567>.
72. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.
73. Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991–2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0.
74. Kleine A., Kluge S., Peskar B.M. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci*. 1993;38(8):1441–1449. doi: 10.1007/bf01308601.
75. Sun W.H., Tsuji S., Tsujii M., Gunawan E.S., Kawai N., Kimura A. et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(2):447–452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11046075>.
76. Suetsugu H., Ishihara S., Moriyama N., Kazumori H., Adachi K., Fukuda R. et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):50–57. doi: 10.1067/mlc.2000.107303.
77. Tarnawski A.S., Jones M.K. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(S1):S12–20. doi: 10.1097/00004836-19980001-00004.
78. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci*. 2004;49(2):202–209. doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
79. Udagawa A., Shiota G., Ichiba M., Murawaki Y. Effect of rebamipide on acetic acid-induced gastric ulcer in rats: involvement of hepatocyte growth factor. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(2):141–146. doi: 10.1080/00365520310000609.
80. Watanabe S., Wang X.E., Hirose M., Yoshizawa T., Iwazaki R., Oide H. et al. Effects of rebamipide on bile acid-induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(6):927–932. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.x.
81. Hahm K.B., Park I.S., Kim Y.S., Kim J.H., Cho S.W., Lee S.I., Youn J.K. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(4):711–716. doi: 10.1016/s0891-5849(96)00406-6.
82. Fujioka T., Arakawa T., Shimoyama T., Yoshikawa T., Itoh M., Asaka M. et al. Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the Helicobacter pylori status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(S1):146–152. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.20.x.
83. Yoshida N., Yoshikawa T., Iinuma S., Arai M., Takenaka S., Sakamoto K. et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 1996;41(6):1139–1144. doi: 10.1007/bf02088229.
84. Du Y., Li Z., Zhan X., Chen J., Gao J., Gong Y. et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2886–2895. doi: 10.1007/s10620-007-0180-z.
85. Masamune A., Yoshida M., Sakai Y., Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(2):485–492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454909>.
86. Sugimoto M., Uotani T., Furuta T. Does rebamipide prevent gastric mucosal injury in patients taking aspirin and clopidogrel? *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1671–1673. doi: 10.1007/s10620-014-3145-x.
87. Suzuki H., Mori M., Kai A., Suzuki M., Suematsu M., Miura S., Ishii H. Effect of rebamipide on H. pylori-associated gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):181S–187S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753247>.
88. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–1899. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105706>.
89. Tanigawa T., Watanabe T., Otani K., Nadatani Y., Ohkawa F., Sogawa M. et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of  $\alpha$ -defensin 5. *Eur J Pharmacol*. 2013;704(1-3):64–69. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010.
90. Yamada S., Naito Y., Takagi T., Mizushima K., Horie R., Fukumoto K. et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal injury in rats via the inhibition of matrix metalloproteinases activity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(12):1816–1824. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07275.x.
91. Hasegawa M., Horiki N., Tanaka K., Wakabayashi H., Tano S., Katsurahara M. et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1172–1178. doi: 10.1007/s10165-012-0819-2.
92. Kim J.H., Park S.H., Cho C.S., Lee S.T., Yoo W.H., Kim S.K. et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver*. 2014;8(4):371–379. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.371.
93. Tozawa K., Oshima T., Okugawa T., Ogawa T., Ohda Y., Tomita T. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1885–1890. doi: 10.1007/s10620-014-3108-4.
94. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Алдиярова М.А., Волошейникова Т.В. и др. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивноязвенных поражений желудочно-кишечного тракта. *Терапевтический архив*. 2016;(4):88–92. doi: 10.17116/terarkh201688488-92.
95. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N., Maeda O., Ando T., Itoh A. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):270–276. doi: 10.1007/s00535-007-2155-4.

96. Fujimori S, Takahashi Y, Gudis K, Seo T, Ehara A, Kobayashi T. et al. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2011;46(1):57–64. doi: 10.1007/s00535-010-0332-3.

97. Mizukami K, Murakami K, Abe T, Inoue K, Uchida M, Okimoto T. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol*. 2011;17(46):5117–5122. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.

98. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, Saitoh Y, Ohta H, Nishikawa K. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):239–244. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2.

99. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, Sakata Y, Tanigawa T, Shiba M. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330.

100. Genta R.M. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(S1):8–13. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x.

101. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: литературный обзор. *Медицинский совет*. 2016;(19):88–95. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-88-95.

102. Губська О.Ю., Кузьмінець А.А. НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. *Сучасна Гастроентерологія*. 2018;(5):50–59. doi: 10.30978/MG-2018-5-50.

103. Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И., Барышникова Г.А., Александрова Е.Б. НПВП-индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Новые возможности гастро- и энтеропротекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;(4):98–104. Режим доступа: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1423>.

104. Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны лиц молодого возраста. *Медицинский альманах*. 2018;(1):26–30. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407>.

105. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2018;(3):86–89. doi: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89.

106. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Самсонов А.А., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27–32. doi: 10.26444/terarkh201890827-32.

107. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р., Ахмадуллина О.В., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Хомерики С.Г. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(16):20–27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164>.

108. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Ребамипид – современный гастроцитопротектор при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: результаты исследования. *Терапия*. 2019;(8):173–183. doi: 10.18565/therapy.2019.8.173–183.

109. Мещерякова Г.М., Копылова Д.В., Ватутина В.С. Опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита. *Колопроктология*. 2019;18(S3):87. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355>.

110. Тарасова Л.В., Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. НПВП-ассоциированные риски у больных с ревматоидными заболеваниями: анализ врачебных назначений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(9):11–16. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-11-16.

## References

1. Nasonov E.L. *Russian clinical recommendations. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017, 446 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.

2. Nasonov E.L. (ed). *Russian clinical recommendations. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020, 448 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.

3. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.

4. Vertkin A.L., Nosova A.V., Alisov V.A., Zaichenko D.M. The choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain relief in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):63–67. (In Russ.)

5. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. *Clinic manifestations, diagnosis and treatment of major rheumatic diseases*. Saint Petersburg: SpeLit; 2014, 159 p. (In Russ.) Available at: <https://www.libfox.ru/654075-dmitriy-truhan-klinika-diagnostika-i-lechenie-osnovnyh-revmaticheskikh-bolezney.html>.

6. Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amolmetin quatsil. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):27–33. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/archive/2015/nesteroidnye-protivovospalitelnye-preparaty-skvoz-prizmu-komorbidnosti-i-lekarstvennoy-bezopasnosti-5175/?element>.

7. Pahomova I.G. New options to minimize the risk of NSAID-induced gastropathies. *RMZH = RMI*. 2014;(10):772–776. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/farmakoterapiya/Novye\\_vozможности\\_v\\_minimizacii\\_riska\\_NPVP-inducirovannyh\\_gastropatii/](https://www.rmj.ru/articles/farmakoterapiya/Novye_vozможности_v_minimizacii_riska_NPVP-inducirovannyh_gastropatii/)

8. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V. New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–115. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30513256&c>.

9. Hunt R., Lazebnik L.B., Marakhouski Y.C., Manuc M., Ramesh G.N., Aye K.S. et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8(2):148–160. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1281.

10. Tarasova L.V., Trukhan D.I., Busalaya E.I., Yarlykova I.V., Gudoshnikova N.B. Adequate protection of the stomach – the duty doctor of any specialty. The question on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the practice of internist. *Zdravookhraneniye Chuvashii = Health Care of Chuvashia*. 2018;(2):37–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35143199>.

11. Drozdov V.N., Meshcheryakov Yu.V., Serebrova S.Yu., Shikh E.V. NSAID-induced damage to the gastrointestinal tract: new opportunities for the prevention of gastro- and enteropathies. *Meditsinskiy совет = Medical Council*. 2019;(21):166–174. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-166-174.

12. Dydykina I.S., Kovalenko P.S. The main aspects of the prevention and treatment of NSAID gastropathy in the light of the new ideology of modern medicine. *Terapiya = Therapy*. 2019;(1):182–192. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2019.1.182-192.

13. Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19–25. (In Russ.)

14. Maev I.V., Lebedeva E.G. Possibilities for proton pump inhibitors in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in the elderly. *Consilium medicum. Gastroenterologia = Consilium medicum. Gastroenterology*. 2011;(1):16–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256336>.

15. Truhan D.I., Tarasova L.V. The clinical symptoms, diagnostics and treatment of chronic duodenitis. *Ekspериментальная i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2012;(11):104–114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.

16. Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A., Payne K, Webb R, Roberts C. et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2006;10(38). doi: 10.3310/hta10380.

17. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

18. Roth S.H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*. 2012;72(7):873–879. doi: 10.2165/11633740-000000000-00000.

19. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. *Clin Interv Aging*. 2011;2011(6):125–131. doi: 10.2147/CIAS21107.

20. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016, 168 p. (In Russ.)

21. Langman M.J., Morgan L., Worrall A. Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and haemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6465):347–349. doi: 10.1136/bmj.290.6465.347.

22. Bjarnason I., Williams P., Smethurst P., Peters T.J., Levi A.J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut*. 1986;27(11):1292–1297. doi: 10.1136/gut.27.11.1292.

23. Bjarnason I., Williams P., Smethurst P., Peters T.J., Levi A.J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut*. 1986;27(11):1292–1297. doi: 10.1136/gut.27.11.1292.

24. Arakawa T, Watanabe T, Tanigawa T, Tominaga K, Otani K, Nadatani Y, Fujiwara Y. Small intestinal injury caused by NSAIDs/aspirin: finding new from old. *Curr Med Chem*. 2012;19(1):77–81. doi: 10.2174/092986712803414105.

25. Srinivasan A., De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(9):941–947. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769.

26. Tai F.W.D., McAlindon M.E. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(3):175–182. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427.

27. Watanabe T, Fujiwara Y, Chan F.K.L. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol*. 2019. doi: 10.1007/s00535-019-01657-8.

28. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135(1):41–60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.

29. Laine L, Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1517–1525. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.

30. Wallace J.L. Polypharmacy of osteoarthritis: the perfect intestinal storm. *Dig Dis Sci*. 2013;58(11):3088–3093. doi: 10.1007/s10620-013-2777-8.
31. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12):1861–1876. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861.
32. Zeino Z, Sisson G, Bjarnason I. Adverse effects of drugs on small intestine and colon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):133–141. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.008.
33. Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):97–105. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
34. Eun C.S., Kim Y.S., Han D.S., Choi J.H., Lee A.R., Park Y.K. Lactobacillus casei prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells. *APMIS*. 2011;119(1):49–56. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02691.x.
35. Syer S.D., Blackler R.W., Martin R., de Palma G., Rossi L., Verdu E. et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):387–393. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1.
36. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
37. Kareva E.N. NSAIDs-enteropathy: prevention and treatment aspects. *RMZH = RMJ*. 2019;(7):11–14. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-enteropatiya\\_perspektivy\\_profilaktiki\\_i\\_lecheniya/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-enteropatiya_perspektivy_profilaktiki_i_lecheniya/)
38. Allison M., Howatson A., Torrance C., Lee F.D., Russell R.I. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1992;327(11):749–754. doi: 10.1056/NEJM199209103271101.
39. Davies N., Saleh J., Skjold N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci*. 2000;3(1):137–155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954683>.
40. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:S3. doi: 10.1186/ar4175.
41. Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44–49. doi: 10.2174/1874312901206010044.
42. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Iron deficiency anemia: current issues of diagnosis, treatment and prevention. *Ginekologiya = Gynecology*. 2013;15(5):95–99. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2079-5831/article/view/28281>.
43. Hariforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–847. doi: 10.18433/j3vw2f.
44. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Cardiovascular diseases: clinic manifestations, diagnosis and treatment*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2016. 319 p. (In Russ.)
45. Trukhan D.I. Iron deficiency anemia: current issues of diagnosis and prevention at the stage of primary health care. *Farmateka = Pharmateka*. 2018;13(3):84–90. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2018.13.84-90.
46. Lanas A., Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38(2):333–352. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
47. Tsujimoto S., Mokuda S., Matoba K., Yamada A., Jouyama K., Murata Y. et al. The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200023. doi: 10.1371/journal.pone.0200023.
48. Wang M.L., Miao F., Tang Y.H., Zhao X.S., Zhong J., Yuan F. Special diaphragm-like strictures of small bowel unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *World J Gastroenterol*. 2011;17(31):3596–3604. doi: 10.3748/wjg.v17.i31.3596.
49. Flicek K.T., Hara A.K., De Petris G., Pasha S.F., Yadav A.D., Johnson C.D. Diaphragm disease of the small bowel: a retrospective review of CT findings. *Am J Roentgenol*. 2014;202(2):W140–W145. doi: 10.2214/AJR.13.10732.
50. Frye J.M., Hansel S.L., Dolan S.G., Fidler J.L., Song L.M., Barlow J.M. et al. NSAID enteropathy: appearance at CT and MR enterography in the age of multi-modality imaging and treatment. *Abdom Imaging*. 2015;40(5):1011–1025. doi: 10.1007/s00261-015-0367-2.
51. Trukhan D.I. Blood in the bowel movement: differential diagnosis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient physician's reference*. 2016;(6):38–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29117572>.
52. Trukhan D.I., Nikonenko V.A. Differential diagnosis blood in the bowel movement. Exact survey – key to successful treatment. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory surgery: hospital-replacing technologies*. 2016;(3-4):36–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27337736>.
53. Tacheci I., Kopacova M., Rejchrt S., Bures J. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced injury to the small intestine. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2010;53(1):3–11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20608226>.
54. Shim Y.K., Kim N. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(6):300–312. doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.300.
55. Pardi D.S. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):78–85. doi: 10.1038/ajg.2016.477.
56. Nasonov Y.L., Ivashkin V.T., Yakhno N.N., Martynov A.I., Arutyunov G.P., Karateyev A.Y. et al. National clinical guidelines (summary) of Association of rheumatologists of Russia, Russian gastroenterological association, Russian Association for the study of pain "Rational treatment by nonsteroidal anti-inflammatory drugs... the draft (Data of the expert board meeting, Moscow, 01.04.2017). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):69–75. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-69-75.
57. Haastrup P.F., Thompson W., Søndergaard J., Jarbøl D.E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol. Toxicol*. 2018;123(2):114–121. doi: 10.1111/bcpt.13023.
58. Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient physician's reference*. 2019;(2):10–18. (In Russ.)
59. Schubert M.L. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(6):451–457. doi: 10.1097/MOG.0000000000000471.
60. Song T.J., Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216750. doi: 10.1371/journal.pone.0216750.
61. Zirk-Sadowski J., Masoli J.A., Delgado J., Hamilton W., Strain D., Henley W. et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1332–1338. doi: 10.1111/jgs.15385.
62. Ble A., Zirk-Sadowski J., Masoli J.A. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2428–2429. doi: 10.1111/jgs.15637.
63. Makunts T., Cohen I.V., Awdishu L., Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep*. 2019;9(1):2282. doi: 10.1038/s41598-019-59335-7.
64. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1699–1709. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015.
65. Clooney A.G., Bernstein C.N., Leslie W.D., Vagianos K., Sargent M., Laserna-Mendieta E.J. et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(9):974–984. doi: 10.1111/apt.13568.
66. Bavishi C., Dupont H.L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1269–1281. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x.
67. Janarthanan S., Ditah I., Adler D.G., Ehrinpreis M.N. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1001–1010. doi: 10.1038/ajg.2012.179.
68. Karateev A.E., Moroz E.V., Kryukov E.V. Small intestine damage associated with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):559–567. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-048.
69. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(5):S3–S11. doi: 10.1007/s10620-005-2800-9.
70. Matsiyak-Budnik T., Heyman M., Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(5):55–62. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
71. Fujiwara Y., Higuchi K., Tominaga K., Watanabe T., Arakawa T. Quality of ulcer healing and rebamipide. *Nihon Rinsho*. 2005;63(S11):397–400. (In Japanese). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16363567>.
72. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.
73. Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991–2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0.
74. Kleine A., Kluge S., Peskar B.M. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci*. 1993;38(8):1441–1449. doi: 10.1007/bf01308601.
75. Sun W.H., Tsuji S., Tsujii M., Gunawan E.S., Kawai N., Kimura A. et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(2):447–452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11046075>.
76. Suetsugu H., Ishihara S., Moriama N., Kazumori H., Adachi K., Fukuda R. et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):50–57. doi: 10.1067/mlc.2000.107303.
77. Tarnawski A.S., Jones M.K. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(5):S12–20. doi: 10.1097/00004836-199800001-00004.
78. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci*. 2004;49(2):202–209. doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
79. Udagawa A., Shiota G., Ichiba M., Murawaki Y. Effect of rebamipide on acetic acid-induced gastric ulcer in rats: involvement of hepatocyte growth factor. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(2):141–146. doi: 10.1080/00365520310000609.
80. Watanabe S., Wang X.E., Hirose M., Yoshizawa T., Iwazaki R., Oide H. et al. Effects of rebamipide on bile acid-induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(6):927–932. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.x.
81. Hahm K.B., Park I.S., Kim Y.S., Kim J.H., Cho S.W., Lee S.I., Youn J.K. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal

- cells. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(4):711–716. doi: 10.1016/s0891-5849(96)00406-6.
82. Fujioka T, Arakawa T, Shimoyama T, Yoshikawa T, Itoh M, Asaka M. et al. Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the Helicobacter pylori status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(S1):146–152. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.20.x.
  83. Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S, Arai M, Takenaka S, Sakamoto K. et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 1996;41(6):1139–1144. doi: 10.1007/bf02088229.
  84. Du Y, Li Z, Zhan X, Chen J, Gao J, Gong Y. et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2886–2895. doi: 10.1007/s10620-007-0180-z.
  85. Masumune A, Yoshida M, Sakai Y, Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(2):485–492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454909>.
  86. Sugimoto M, Uotani T, Furuta T. Does rebamipide prevent gastric mucosal injury in patients taking aspirin and clopidogrel? *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1671–1673. doi: 10.1007/s10620-014-3145-z.
  87. Suzuki H, Mori M, Kai A, Suzuki M, Suematsu M, Miura S, Ishii H. Effect of rebamipide on H. pylori-associated gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):181S–187S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753247>.
  88. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, Isogai H, Isogai E, Aihara M. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–1899. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105706>.
  89. Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, Nadatani Y, Ohkawa F, Sogawa M. et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of  $\alpha$ -defensin 5. *Eur J Pharmacol*. 2013;704(1-3):64–69. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010.
  90. Yamada S, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Horie R, Fukumoto K. et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal injury in rats via the inhibition of matrix metalloproteinases activity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(12):1816–1824. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07275.x.
  91. Hasegawa M, Horiki N, Tanaka K, Wakabayashi H, Tano S, Katsurahara M. et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1172–1178. doi: 10.1007/s10165-012-0819-2.
  92. Kim J.H., Park S.H., Cho C.S., Lee S.T., Yoo W.H., Kim S.K. et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver*. 2014;8(4):371–379. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.371.
  93. Tozawa K., Oshima T., Okugawa T., Ogawa T., Ohda Y., Tomita T. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1885–1890. doi: 10.1007/s10620-014-3108-4.
  94. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Yakovenko A.V., Aldiyarova M.A., Volosheinikova T.V. et al. The cytoprotective drug rebamipide in therapy for inflammatory and erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. *Terapevticheskiy Arhiv = Therapeutic Archive*. 2016;4(4):88–92. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688488-92.
  95. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N., Maeda O., Ando T., Itoh A. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):270–276. doi: 10.1007/s00535-007-2155-4.
  96. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K., Seo T., Ehara A., Kobayashi T. et al. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2011;46(1):57–64. doi: 10.1007/s00535-010-0332-3.
  97. Mizukami K., Murakami K., Abe T., Inoue K., Uchida M., Okimoto T. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol*. 2011;17(46):5117–5122. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
  98. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T., Saitoh Y., Ohta H., Nishikawa K. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):239–244. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2.
  99. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O., Sakata Y., Tanigawa T., Shiba M. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330.
  100. Genta R.M. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(S1):8–13. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.s5.x.
  101. Simanenkov V.I., Lutaenko E.A., Nikoghosyan A.A. Clinical and pharmacological features of the use of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract: literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(19):88–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-88-95.
  102. Gubskaja O.Ju., Kuzminets A.A. NSAID-Enterotoxicity: focus on the problem. *Suchasna Gastroenterologiya = Modern Gastroenterology*. 2018;(5):50–59. (In Ukr.) doi: 10.30978/MG-2018-5-50.
  103. Chorbinskaya S.A., Kudryavtseva N.A., Stepanova I.I., Baryshnikova G.A., Aleksandrova E.B. NSAID-induced gastrointestinal complications. New opportunities of gastrointestinal protection. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine Journal*. 2019;(4):98–104. (In Russ.) Available at: <http://kremlevskaya.ru/index.php/km/article/view/1423>.
  104. Korobeinikova E.R., Shkatova E.Yu. Application of rebamipide in the complex therapy of erosive lesions of the gastroduodenal zone in young patients. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2018;(1):26–30. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407>.
  105. Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova I.V., Maev I.V. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a pilot study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(3):86–89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89.
  106. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Samsonov A.A., Partsvania-Vinogradova E.V. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of Helicobacter pylori infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(8):27–32. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890827-32.
  107. Parfyonov A.I., Belostotskiy N.I., Dbar S.R., Ahmadullina O.V., Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Khomeriki S.G. Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion. *Effektivnaya farmakoterapiya = Efficient pharmacotherapy*. 2018;(16):20–27. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164>.
  108. Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B. Rebamipide is a modern gastrocytoprotector under erosive and ulcerative injuries of upper gastrointestinal tract: results of the research. *Terapiya = Therapy*. 2019;(8):173–183. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2019.8.173–83.
  109. Meshcheryakova G.M., Kopylova D.V., Vatutina V.S. The experience in using rebamipide in the treatment of post-radiation colitis. *Koloproktologiya*. 2019;18(5):87. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355>.
  110. Tarasova L.V., Bashkova I.B., Busalueva E.I. NSAIDs-associated risks in patients with rheumatological diseases: analysis of medical prescriptions. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;(9):11–16. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-11-16.

### Информация об авторах:

**Викторова Инна Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: vic-inna@mail.ru

**Трухан Дмитрий Иванович**, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

**Иванова Дарья Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: darja.ordinator@mail.ru

### Information about the authors:

**Inna A. Viktorova**, Dr. of Sci. (Med), professor, head of the Chair of Polyclinic Therapy And Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: vic-inna@mail.ru

**Dmitry I. Trukhan**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Professor of Chair for Internal Diseases and Outpatient Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

**Darya S. Ivanova**, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor of the Chair of Polyclinic Therapy And Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: darja.ordinator@mail.ru

# Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний

**Е.И. Безвуляк**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0003-1809-4597, e-mail: ekaterina.bezvulyak@mail.ru

**В.А. Башарин**<sup>1</sup>, e-mail: basharin1@mail.ru

**А.В. Епифанцев**<sup>1</sup>, e-mail: hi90@mail.ru

**В.П. Куценко**<sup>2</sup>, e-mail: val9126@mail.ru

**П.В. Селиверстов**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

## Резюме

На сегодняшний день онкологические заболевания являются важной социальной проблемой, поскольку занимают лидирующие позиции в структуре смертности, приводят к росту инвалидизации, снижению трудоспособности и качества жизни значительной части населения во всем мире. Среди методов, используемых для лечения злокачественных новообразований, в последние годы активно применяют химиотерапию. Популярность ее связана с разработкой и внедрением в практику новых химиотерапевтических препаратов, способных улучшить прогноз, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. На сегодняшний день в клинической практике используется более 150 противоопухолевых средств, апробируются новые терапевтические режимы, что позволяет расширить возможности и улучшить результаты лечения онкологических больных. Однако развитие лекарственно-индуцированного поражения печени у онкологических больных на фоне химиотерапевтического лечения остается крайне важной проблемой современной онкологии. С одной стороны, отменить химиотерапевтический препарат не всегда возможно из-за высокого риска прогрессирования заболевания. С другой стороны, продолжение терапии может привести к серьезным и необратимым повреждениям ряда систем организма, в том числе и печени. Так, по данным различных авторов, на фоне химиотерапии более чем в 90% случаев отмечается гастроинтестинальная токсичность. Подобное осложнение связано со способностью противоопухолевых препаратов оказывать цитотоксический и цитостатический эффекты, но не только на малигнизированные клетки. Известно, что противоопухолевые препараты являются активными как по отношению к малигнизированным клеткам, так и к здоровым, что проявляется клинически значимыми побочными эффектами. В связи с чем в практику химиотерапевтического лечения у онкологических больных необходимо активно внедрять методы первичной и вторичной профилактики токсического поражения печени.

**Ключевые слова:** химиотерапия, онкология, гепатопротекция, ремаксол, лекарственно-индуцированные поражения печени

**Для цитирования:** Безвуляк Е.И., Башарин В.А., Епифанцев А.В., Куценко В.П., Селиверстов П.В. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний. *Медицинский совет*. 2020;(5):42–49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Prevention options of toxic drug-induced liver disease in patients with chemotherapy of oncological diseases

**Ekaterina I. Bezvulyak**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0003-1809-4597, e-mail: ekaterina.bezvulyak@mail.ru

**Vadim A. Basharin**<sup>1</sup>, e-mail: basharin1@mail.ru

**Aleksandr V. Epifantsev**<sup>1</sup>, e-mail: hi90@mail.ru

**Valeriy P. Kutsenko**<sup>2</sup>, e-mail: val9126@mail.ru

**Pavel V. Seliverstov**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

## Abstract

Today, oncological diseases are an important social problem, as they occupy leading positions in the structure of mortality, lead to increased disability, reduced working capacity and quality of life of a significant part of the population worldwide. Among the methods used to treat malignant neoplasms, chemotherapy has been actively used in recent years. Its popular-

ity is associated with the development and implementation of new chemotherapeutic drugs that can improve the prognosis, increase the duration and quality of life of patients. To date, more than 150 antitumor agents have been used in clinical practice, new therapeutic regimens have been tested, which allows expanding the possibilities and improving the results of treatment of cancer patients. However, the development of drug-induced liver damage in cancer patients on the background of chemotherapeutic treatment remains an extremely important problem of modern oncology. On the one hand, it is not always possible to cancel a chemotherapeutic drug because of the high risk of disease progression. On the other hand, continued therapy can lead to serious and irreversible damage to a number of body systems, including the liver. So, according to various authors, gastrointestinal toxicity is observed in more than 90% of cases against chemotherapy. A similar complication is associated with the ability of antitumor drugs to exert cytotoxic and cytostatic effects, but not only on malignant cells. It is known that antitumor drugs are active both in relation to malignant cells and in healthy cells, which is manifested by clinically significant side effects. In this connection, it is necessary to actively introduce methods of primary and secondary prevention of toxic liver damage in the practice of chemotherapeutic treatment in cancer patients.

**Keywords:** chemotherapy, oncology, hepatoprotection, remaxol, drug-induced liver damage

**For citation:** Bezvulyak E.I., Basharin V.A., Epifantsev A.V., Kutsenko V.P., Seliverstov P.V. Prevention options of toxic drug-induced liver disease in patients with chemotherapy of oncological diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):42–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что онкологические заболевания являются высокосоциальной проблемой во всем мире, поскольку занимают лидирующие позиции в структуре смертности, приводя к снижению трудоспособности и росту инвалидизации значимой части населения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. от рака различной локализации погибло более 9,6 млн человек, то есть рак стал причиной каждой шестой смерти в мире. В России, как и во всем мире, по различным данным, отмечается ежегодный прирост заболеваемости более чем на 1,2% [1].

Для лечения злокачественных новообразований используют ряд методов, среди которых активно применяют химиотерапию, популярность которой в последние годы связана с созданием новых химиотерапевтических препаратов, способных увеличить продолжительность жизни пациентов, улучшить прогноз и качество жизни. Сегодня в клинической практике используется более 150 противоопухолевых средств, апробируются новые терапевтические режимы, что позволяет расширить возможности и улучшить результаты лечения онкологических больных [2].

Доказано, что противоопухолевые препараты способны оказывать цитотоксический и цитостатический эффекты на малигнизированные клетки. Однако препараты этой группы являются активными не только по отношению к малигнизированным клеткам, но и к здоровым, что проявляется клинически значимыми побочными эффектами. Так, на фоне химиотерапии у 90% больных отмечается гастроинтестинальная и гематологическая токсичность, а в 25% случаев выявляется поражение сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и мышечной систем [2]. Также средства химиотерапии являются лидерами по частоте и тяжести вызываемых ими проявлений гепатотоксичности, что негативно влияет на структурно-функциональное состояние печени [3–5]. Так, частота развития токсического лекарственно-индуцированного пора-

жения печени (ТЛИПП) на фоне их использования варьирует от 14% до 100% (табл. 1) [6, 7].

### Лекарственно-индуцированные поражения печени.

Проблема развития ТЛИПП у онкологических больных стоит крайне остро, поскольку, с одной стороны, отмена препарата в этой ситуации не всегда допустима из-за возможности прогрессирования заболевания, с другой – продолжение терапии может привести к серьезным и необратимым повреждениям печени. В связи с чем в практику химиотерапевтического лечения у онкологических больных необходимо активно внедрять методы первичной и вторичной профилактики токсического поражения печени [7–9].

● **Таблица 1.** Противоопухолевые препараты, потенциально вызывающие проявления гепатотоксичности

● **Table 1.** Potentially hepatotoxic antineoplastic drugs

Группа препаратов	Препараты
Алкилирующие агенты	Циклофосфomid, ифосфomid, хлорамбуцил, дакарбазин, бисульфан
<b>Антиметаболиты:</b> Пиримидиновые аналоги Пуриновые аналоги Антагонисты фолиевой кислоты	Цитарабин, гемцитабин, 5-фторурацил Флударабин, 6-меркаптопурин, пентостатин, 6-тиогуанин Метотрексат
Препараты платины	Цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин
Таксаны	Паклитаксел, доцетаксел, абраксан
Моноклональные антитела	Ритуксимаб, трастузумаб, ибритумомаб, цетуксимаб, гемтузумаб
Винкаалкалоиды	Винкристин, винбластин, винорельбин
Антрациклиновые антибиотики	Доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, даунорубицин
Ингибиторы топоизомеразы	Топотекан, иринотекан
Ингибиторы протеинкиназ	Дазатиниб, эрлотиниб, иматиниб, ламатиниб, сорафениб

Развитие ТЛИПП в структуре осложнений химиотерапии объясняется тем, что печень является основным органом, в котором происходит метаболизм веществ, в том числе с образованием большого количества активных промежуточных гепатотоксикантов, повреждающих клетку *«in situ»* [10, 11].

К механизмам токсического поражения печени относятся [2, 8]:

- нарушение процессов энергообеспечения клетки;
- активация свободно-радикальных процессов в клетке;
- повреждение клеточной мембраны гепатоцитов;
- нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция;
- нарушение процессов синтеза белка, клеточного деления.

Сегодня точно известно, что на развитие ТЛИПП, помимо непосредственного воздействия цитостатика, приводящего к нарушению выведения токсичных для печени веществ, оказывают влияние продукты массивного некроза клеток опухолевой ткани. Вследствие поражения печени нарушаются все ее функции, и в первую очередь детоксикационная, что влечет за собой еще большее накопление противоопухолевого препарата в организме [2, 3, 6, 8].

Среди повреждений печени на фоне химиотерапии можно выделить следующие варианты клинического течения ТЛИПП [6]:

- холестаза;
- фосфолипидоз;
- микровезикулярный стеатоз;
- неалкогольный стеатогепатит;
- острый, хронический гепатит;

■ сосудистые поражения печени (веноокклюзионная болезнь, пелиоз, синдром Бадда – Киари, нецирротическая портальная гипертензия);

- фиброз печени;
- гранулема печени;
- лекарственно-индуцированные опухоли печени.

Основные патогенетические механизмы развития ТЛИПП представлены в *табл. 2* [10, 12].

На сегодняшний день существуют следующие классификации ТЛИПП: по ведущему лабораторному синдрому, по клиническому течению, по степени тяжести.

Классификация ТЛИПП по ведущему лабораторному синдрому включает три типа повреждения печени [13]:

- 1) Гепатоцеллюлярный тип (печеночный цитолиз): повышение активности АЛТ и АСТ; или повышение активности АЛТ и ЩФ, при соотношении АЛТ/ЩФ > 5 (учитываются относительные цифры активности ферментов по сравнению с верхней границей нормы).
- 2) Холестатический тип: изолированное повышение активности ЩФ; или повышение активности АЛТ и ЩФ, при соотношении АЛТ/ЩФ < 2 (учитываются относительные цифры активности ферментов по сравнению с верхней границей нормы).
- 3) Смешанный тип: повышение активности АЛТ; или повышение активности ЩФ при условии, что  $2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$ .

Классификация ТЛИПП по клиническому течению предусматривает два варианта [13]:

1. Острое повреждение печени – печеночные показатели нормализуются менее чем за 3 мес.
2. Хроническое повреждение печени – печеночные показатели нормализуются более чем за 3 мес.

● **Таблица 2.** Основные патогенетические механизмы развития ТЛИПП

● **Table 2.** Main pathogenetic mechanisms of the development of drug-induced liver damage

Механизм повреждения	Патологический процесс
Оксидативный стресс	Некроз гепатоцитов
Индукция внутриклеточных ферментов с образованием избыточного количества токсических метаболитов, обладающих канцерогенными свойствами	Доброкачественные опухоли печени (аденома, узловая регенераторная гиперплазия и др.)
Конкуренция лекарственного препарата с билирубином: а) за связь с сывороточным альбумином или глюкуроновой кислотой в гепатоците; б) за место на внутриклеточном транспортном белке – переносчике компонентов желчи	Печеночно-клеточная дисфункция: а) желтухи с неконъюгированной гипербилирубинемией; б) желтухи с конъюгированной гипербилирубинемией (в отсутствие других признаков холестаза)
Нарушение продукции апопротеинов или блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеидов очень низкой плотности, обеспечивающих выведение триглицеридов из гепатоцита	Неалкогольная жировая болезнь печени
Блокада ферментов, участвующих в захвате, внутриклеточном транспорте и экскреции компонентов желчи из гепатоцита, и нарушение тока желчи по внутридольковым каналикулам	Внутридольковый холестаза
Повреждение эпителия желчных протоков	Внутрипеченочный экстрадольбулярный (дуктулярный) холестаза
Индукция функции стеллатных клеток	Фиброз, цирроз печени
Повреждение внутрипеченочного сосудистого русла	Пелиоз, веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда – Киари, нецирротическая портальная гипертензия

Классификация ТЛИПП по степени тяжести (классификация Национального института изучения рака) выделяет 4 степени тяжести на основании следующих показателей: ЩФ, билирубин, ГТП АЛТ, АСТ, альбумин, МНО, печеночная недостаточность, портальный кровоток [6].

Важно отметить, что клиническая картина ТЛИПП может возникать как в первый день приема лекарственного препарата, так и спустя несколько месяцев после начала терапии. Подобное колебание сроков латентного периода связано с генетической предрасположенностью, возрастом, половой принадлежностью, наличием вредных привычек, функциональным состоянием печени до начала лечения и метастатическим ее поражением, приемом лекарственных препаратов, наличием сопутствующих заболеваний внутренних органов, массой тела, особенностями питания, лидирующим механизмом гепатотоксичности, а также индивидуальными особенностями организма [13–21]. В свою очередь, выраженность клинической картины также может варьировать от малосимптомных форм ТЛИПП с клинически незначимыми изменениями лабораторных показателей до фульминантного гепатита, требующего трансплантации печени [22].

Помимо указанных факторов, определяющих прогноз ТЛИПП, также рассматривается класс токсичности лекарственного препарата, доза химиопрепарата, сочетание нескольких лекарственных средств группы цитостатиков и длительность терапии [16].

Диагностический поиск ТЛИПП начинается с момента установления факта повреждения печени. Согласно определению Совета международных медицинских организаций, термин «повреждение печени» может быть использован в следующих случаях: двукратное повышение АЛТ относительно верхней границы нормы; двукратное повышение прямого (конъюгированного) билирубина; сочетанное повышение активности АЛТ, ЩФ и уровня прямого билирубина, если величина хотя бы одного показателя двукратно превышает верхнюю границу нормы; сочетанное повышение активности АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина, если величина хотя бы одного показателя двукратно превышает верхнюю границу нормы [8, 23, 24].

Дальнейший алгоритм диагностики при подозрении у пациента ТЛИПП был разработан Американским обществом гастроэнтерологов [6].

Отдельного внимания заслуживает шкала CIOMS/RUCAM, которая широко применяется в клинической практике. Этот диагностический инструмент позволяет выявить связь поражения печени с приемом лекарственного препарата. Используя шкалу, необходимо определить ряд критериев в балльной системе, а затем оценить результат [11, 25].

Также широко распространенным является правило Гая, сформулированное более 30 лет назад и по сей день не утратившее свою значимость. Оно используется для обозначения ситуации, когда при использовании лекарственного препарата отмечается более чем трехкратное повышение уровня АЛТ в сочетании с повышением уровня общего билирубина в 2 раза или более при отсутствии

● **Таблица 3.** Редукция дозы химиопрепаратов в зависимости от уровня биохимических показателей

● **Table 3.** Dose reduction of chemotherapy drugs depending on the blood biochemistry levels

Уровень биохимических изменений	Тактика
Общий билирубин от 1,2 до 2,5 Н Трансаминазы от 2 до 5 Н	Уменьшение дозы антрациклинов на 50%, других цитостатиков – на 25%
Общий билирубин от 2,6 до 5 Н Трансаминазы от 5 до 10 Н	Уменьшение дозы антрациклинов на 75%, других цитостатиков – на 50%
Общий билирубин более 5 Н Трансаминазы более 10 Н	Отмена противоопухолевой терапии

обструкции билиарных путей или синдрома Жильбера. Подобная ситуация является индикатором тяжелого ТЛИПП, которое характеризуется неблагоприятным прогнозом и уровнем летальности около 10% [5, 25].

Лечение ТЛИПП у онкологических больных после химиотерапии, как любого токсического процесса, должно основываться на принципах лечения отравлений. В первую очередь необходимо прекратить поступление токсиканта в организм или заменить его на противоопухолевый цитостатик с меньшим классом токсичности и/или редукцией дозы (табл. 3) [13, 26].

Терапией первой линии в лечении ТЛИПП у пациентов после химиотерапии выступают гепатопротекторы (ГП). ГП представляют собой разнородную группу лекарственных средств, способных повышать устойчивость печени к патологическим воздействиям и усиливать ее обезвреживающую функцию путем активации ферментных систем, а также способствующих восстановлению ее функции. Эти препараты выступают в роли патогенетической терапии ТЛИПП [8, 27, 28].

В настоящее время общепринятой классификации гепатопротекторов нет. В зависимости от химической структуры и происхождения выделяют несколько групп гепатотропных веществ: препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши (гепабене, легалон и пр.); препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений (хофитол, ЛИВ-52 и др.); органопрепараты животного происхождения (сирепар, гепатосан и др.); препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (фосфоглив, эсливер и др.); препараты разных групп: аминокислоты и их производные (метадоксил, адеметионин и др.), лигнаны (бицикллол), УДХК (урсофальк и др.) [27–29].

Для профилактики и лечения ТЛИПП на фоне химиотерапии онкологических больных заслуживает внимание использование сбалансированного инфузионного раствора с гепатопротективным эффектом Ремаксол, в составе которого никотинамид, инозин, метионин, янтарная кислота и меглюмин. Гепатопротективный эффект Ремаксолопосредован улучшением энергетического обеспечения клеток за счет увеличения синтеза макроэргов и повышением их резистентности к продуктам перекисного окисления липидов, что делает возможным

его назначение при заболеваниях печени различной этиологии, включая токсические и лекарственные гепатиты<sup>1</sup>. Так, в ряде работ была показана эффективность Ремаксола у онкологических больных, получающих химиотерапевтическое лечение, с целью профилактики и снижения риска развития гепатотоксического эффекта [16, 22, 30–33].

В одном из сравнительных исследований с участием 300 больных с раком молочной железы IIА- и IIВ-стадии, все пациенты имели одинаковые курсы химиотерапии по схеме FAC (фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно), 6 курсов с интервалом в 3 недели. Основная группа (ОГ) больных получала ремаксол по 400 мл 1 раз в сутки, не менее 4 введений, после каждого курса полихимиотерапии. Пациенты группы контроля (ГК) получали глюкозоэлектrolитную смесь по той же схеме. Пик нарастания лабораторных признаков цитолиза пришелся на 4-й и 6-й курс специфической терапии. Однако в ОГ отмечалось более выраженное и быстрое снижение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы к концу лечения, в то время как в ГК положительная динамика отсутствовала. Проведенные наблюдения позволили исследователям сделать выводы об уменьшении гепатотоксичности противоопухолевых препаратов при полихимиотерапии у больных раком молочной железы на фоне применения Ремаксола [32]. Аналогичные данные были получены в исследовании Д.И. Трухана и соавт. с включением 240 пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования различной локализации, где использование Ремаксола позволило снизить частоту ТЛИПП у пациентов, получающих химиотерапию, на 30%, а сам факт его введения не повлиял на эффективность химиотерапии [21, 22]. Подобный факт был подтвержден результатами клинического исследования Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении, проведенном на базе хирургического и онкологического отделений клиники госпитальной хирургии им. В.А. Опеля СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В исследовании участвовали 175 пациентов, имеющих III и IV стадию заболевания с локализацией процесса в толстой кишке и желудке. Все пациенты получили платиносодержащую химиотерапию по схемам FOLFOX 4, FOLFOX 6, FLOX или XELOX при KPP и CF, XP, CapOX (XELOX) и DCF при раке желудка. 73 пациентам ОГ перед каждым циклом химиотерапии и в течение последующих двух дней вводили Ремаксол по 800 мл/сут. В ГК 102 пациента получали поддерживающую терапию. Нежелательные явления на фоне лекарственного противоопухолевого лечения оценивали по критериям CTCAE Version 4.0. Проявления гепатотоксичности имели место в 100% случаев в обеих группах. Однако в

ОГ отмечалось значительное уменьшение нежелательных явлений легкой и средней степени. У 46,6% пациентов ОГ отмечались нежелательные явления второй степени, тогда как в ГК этот показатель составил 69,6%. Также в ГК были зафиксированы побочные явления третьей степени, которые более длительно сохранялись у пациентов с различными паренхиматозными повреждениями печени. Таким образом, инфузионное введение Ремаксола способствовало снижению активности трансаминаз, ЩФ и ГГТП [30, 32].

Также для лечения и профилактики ТЛИПП у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне химиотерапии, в зависимости от клинической картины, возможно применение гепатопротекторов других групп [4, 34, 35]. Отдельного внимания заслуживает УДХК («Др. Фальк Фарма ГмБХ»), использование которой рекомендовано Европейской и Американской ассоциацией по изучению болезней печени, особенно при холестатическом варианте ТЛИПП. Так, применение УДХК способствует снижению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, тем самым предупреждая их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков<sup>2</sup> [3–36, 8, 27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для профилактики развития лекарственно-индуцированного поражения печени, вызванного противоопухолевыми препаратами, у пациентов со злокачественными новообразованиями необходимо:

1. Проводить предварительную оценку состояния печени перед первым курсом химиотерапии;
2. В случае наличия неблагоприятного фона в виде сопутствующей патологии печени нормализовать функциональное ее состояние до нормальных показателей перед первым курсом химиотерапии;
3. Рекомендовать поддерживающую сопроводительную гепатопротективную терапию во время всех курсов химиотерапии лекарственными средствами с выраженной гепатопротекторной активностью без снижения противоопухолевого терапевтического эффекта, к которым относится Ремаксол;
4. Контролировать состояние печени в процессе проведения химиотерапевтического лечения;
5. Проводить редукцию дозы химиопрепаратов, с учетом наличия сопутствующих заболеваний печени, по показаниям во время лечения.

Подобная тактика первичной и вторичной профилактики позволит снизить риски развития лекарственно-индуцированного поражения печени у онкологических больных на фоне противоопухолевой терапии. 

Поступила/Received: 17.03.2020  
Поступила после рецензирования/Revised: 01.04.2020  
Принята в печать/Accepted: 03.04.2020

<sup>1</sup> Справочник лекарственных средств VIDAL. Ремаксол. [электронный ресурс] / VIDAL. Справочник лекарственных средств. [https://www.vidal.ru/drugs/remaxol\\_23297](https://www.vidal.ru/drugs/remaxol_23297).

<sup>2</sup> Реестр лекарственных средств. Урсофальк. [электронный ресурс]. Реестр лекарственных средств России. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_7740.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7740.htm), дата обновления: 05.07.2015.

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2019. 250 с.
- Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. (ред.). *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. М.: Практическая медицина; 2018. 688 с.
- Альева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациентов с раком молочной железы. *Лечебное дело*. 2018;(2):74–84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35337837>.
- Голованова Е.В. Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени. *Эффективная фармакология. Гастроэнтерология*. 2011;(3):60–64. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti\\_patogeneticheskoy\\_terapii\\_pri\\_lekarstvennykh\\_porazheniyakh\\_pecheni.html](https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_patogeneticheskoy_terapii_pri_lekarstvennykh_porazheniyakh_pecheni.html).
- Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016;17(5):714. doi: 10.3390/ijms17050714.
- Ватулин Н.Т., Скланная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Старченко С.В., Макарова М.В. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы. *Российский онкологический журнал*. 2016;21(6):325–333. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/oncology/view/journal/2016/issue-6/483-gepatotoksichnost-protivoopuholevyh-preparatov-sovremennoe-sostoyanie-problemy>.
- Ниёзова Ш.Х. Гепатотоксический синдром на фоне полихимиотерапии солидных опухолей и современные возможности его коррекции (обзор литературы). *Вестник науки и образования*. 2019;(17):73–76. doi: 10.24411/2312-8089-2019-11704.
- Курмуков И.А. Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2010;1(3):60–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennoe-porazhenie-pecheni-pri-lechenii-onkogematologicheskikh-zabolevaniy>.
- Chen M., Suzuki A., Borlak J., Andrade R.J., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol*. 2015;63(2):503–514. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.016.
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Ковтун А.В. Патогенетический подход к выбору гепатопротекторов в терапии лекарственно-индуцированных поражений печени. *Лечебное дело*. 2017;(2):34–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29676196>.
- Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014.
- Aithal G.P., Nicoletti P., Björnsson E. et al. HLA\*33:01 is strongly associated with drug induced liver injury (DILI) due to terbinafine and several other unrelated compounds. *Hepatology*. 2015;65(1):325–326. doi: 10.1002/hep.28203.
- Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. *Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапии*. М.: Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России»; 2014. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/09.pdf>.
- Барышева В.О., Кетова Г.Г., Климова Е.В. Фармакогенетические аспекты рационального использования лекарственных препаратов. Взгляд клинического фармаколога. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2018;2(1):13–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=35010478>.
- Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. *Лекарственные поражения печени*. М.: Изд-во ИУВ ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»; 2010. 64 с.
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и соавт. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101–131. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
- Королева М.В. Экзогенно-токсический гепатит. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клиническое течение. *Лекарственный вестник*. 2015;9(2):18–22. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1436352219-drugs-bulletin-2015-2-2432.pdf>.
- Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н. и др. *Алкогольная болезнь печени: пособие для врачей*. М.: Форте Принт; 2014. 40 с.
- Полухова Ш.М., Мусаева Э.М., Гусейнова Г.А. и др. Лекарственные гепатопатии. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018;17(4):29–36. doi: 10.22263/2312-4156.2018.4.29.
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Возрастные изменения печени. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017;9(1):110–116. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29024983>.
- Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2016;(5):70–73. doi: 10.21518/2079-701X-2016-05-70-73.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. *Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы*. Новокузнецк: Полиграфист; 2013. 154 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25890388>.
- Björnsson E.S., Hoofnagle J.H. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based up on published case reports. *Hepatology*. 2016;63(2):590–603. doi: 10.1002/hep.28323.
- Vuppalanchi R., Gotur R., Reddy K.R., Fontana R.J., Ghabril M., Kosinski A.S. et al. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1550–1555. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.016.
- Lo Re V., Haynes K., Forde K.A., Goldberg D.S., Lewis J.D., Carbonari D.M. et al. Risk of acute liver failure in patients with drug induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(13):2360–2368. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.020.
- Bahirwani R., Reddy K.R. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):162–171. doi: 10.1055/s-0034-1375957.
- Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. *Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей*. М.: Прима Принт; 2015. 55 с.
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодеооксихоловой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(8):4–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22593039>.
- Пересада Е.И., Селиверстов П.В., Вавилова Т.В., Башарин В.А., Радченко В.Г. Профиль безопасности фармакотерапии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинский совет*. 2019;3:69–75. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-69-75.
- Дрогомирецкая Е.И., Трашков А.П., Коваленко А.Л. и др. Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении. *Эффективная фармакология. Онкология, гематология и радиология*. 2018;(2):34–41. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/eksperimentalnyy\\_i\\_klinicheskiy\\_opyt\\_primeneniya\\_remaksola\\_kak\\_preparata\\_soprovozhdeniya\\_pri\\_protivo.html](https://umedp.ru/articles/eksperimentalnyy_i_klinicheskiy_opyt_primeneniya_remaksola_kak_preparata_soprovozhdeniya_pri_protivo.html).
- Ильченко Л.И., Оковитый С.В. Ремаксол: механизм действия и применение в клинической практике. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(2):16–21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
- Кополацкова О.Н., Аверьянова С.В. Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;(6):35–37. doi: 10.17116/onkolog20154635-37.
- Черенков В.Т., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строженков М.М. Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2013;59(3). Режим доступа: <https://medi.ru/info/8531/>.
- Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Сравнительная эффективность дезинтоксикационной активности Ремаксола и Эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(10):21–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24400098>.
- Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011(6):11–21. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-mehanizmy-i-morfologicheskie-proyavleniya-lekarstvennykh-porazheniy-pecheni/viewer>.
- Ситкин С.И. *Урсофальк в клинической практике. Практическое руководство для врачей*. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2010. 32 с.

## References

- Kaprin A.D. Starinskiy V.V., Petrova G.V. (ed.). *Malignant neoplasms in Russia in 2018*. Moscow: PA. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 250 p. (In Russ.)
- Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. (ред.). *Guide to Tumor Disease Chemotherapy*. M.: Prakticheskaya Meditsina Publisher, 2018. 688 p. (In Russ.)
- Alyeva A.A., Nikitin I.G., Arkhipov A.V. The Treatment of Acute Chemotherapy-induced Liver Injury in Women with Breast Cancer. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2018;(2):74–84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35337837>.
- Golovanova E.V. Pathogenetic therapy options for drug-induced liver injury. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya = Effective pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2011;(3):60–4. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti\\_patogeneticheskoy\\_terapii\\_pri\\_lekarstvennykh\\_porazheniyakh\\_pecheni\\_.html](https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_patogeneticheskoy_terapii_pri_lekarstvennykh_porazheniyakh_pecheni_.html).
- Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016;17(5):714. doi: 10.3390/ijms17050714.
- Vatutin M.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A., Starchenko S.V., Makarova M.V. Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents: current state of the problem. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2016;21(6):325–333. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journals/view/oncology/view/journal/2016/issue-6/483-gepatotoksichnost-protivoopuholevykh-preparatov-sovremennoe-sostoyanie-problemy/>
- Niyozova Sh.H. Hepatotoxic syndrome in the background of polychemotherapy of solid tumors and modern opportunities of its correction (literature review). *Vestnik nauki i obrazovaniya = Journal of Science and Education*. 2019;(17):73–76. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-8089-2019-11704.
- Kurmukov I.A. Treatment of hematocology patients and drug-induced liver injury. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncohematology*. 2010;1(3):60–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennoe-porazhenie-pecheni-pri-lechenii-onkogematologicheskikh-zabolevaniy>.
- Chen M., Suzuki A., Borlak J., Andrade R.J., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol*. 2015;63(2):503–514. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.016.
- Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kovtun A.V. Pathogenetic Approach to Hepatoprotective Therapy of Drug-induced Liver Injury. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2017;(2):34–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29676196>.
- Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014.
- Aithal G.P., Nicoletti P., Björnsson E. et al. HLA\*33:01 is strongly associated with drug induced liver injury (DILI) due to terbinafine and several other unrelated compounds. *Hepatology*. 2015;65(1):325–326. doi: 10.1002/hep.28203.
- Larionova V.B., Gromova E.G., Snegovoy A.V. *Clinical guidelines for management of antitumor drug-induced hepatotoxicity*. Moscow: All-Russian Union of Public Associations «Association of Russian Oncologists» 2014. (In Russ.) Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/09.pdf>.
- Barysheva V.O., Ketova G.G., Klimova E.V. Pharmacogenetic aspects of rational use of medicines from the position of clinical pharmacologist. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti = Journal of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2018;2(1):13–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=35010478>.
- Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. *Drug-induced hepatotoxicity. A study guide*. Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University Publisher; 2010. 64 p. (In Russ.)
- Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Karina L. Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101–131. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
- Koroleva M.V. Exogenously toxic hepatitis. A modern view of etiology, pathogenesis, clinical progression. *Lekarstvennyy vestnik = Drug information*. 2015;9(2):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1436352219-drugs-bulletin-2015-2-2432.pdf>.
- Maev I.V., Abdurakmanov D.T., Andreev D.N. et al. *Alcoholic liver disease: a guide to doctors*. Moscow: Forte Print; 2014. 40 p. (In Russ.)
- Polukhova Sh.M., Musayeva E.M., Huseinova G.A., Kasymova S.V., Jafarova R.A. Drug-induced hepatopathies. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2018;17(4):29–36. (In Russ.) doi: 10.22263/2312-4156.2018.4.29.
- Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Age-related changes in the liver. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(1):110–116. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29024983>.
- Trukhan D.I., Mazurov A.L. Drug-induced liver injury: topical issues of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(5):70–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-05-70-73.
- Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. *Clinical manifestations, diagnosis and treatment of major diseases of the liver and pancreas*. Novokuznetsk: Poligrafist Publisher; 2013. 154 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25890388>.
- Björnsson E.S., Hoofnagle J.H. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based up on published case reports. *Hepatology*. 2016;63(2):590–603. doi: 10.1002/hep.28323.
- Vuppalandhi R., Gotur R., Reddy K.R., Fontana R.J., Ghabril M., Kosinski A.S. et al. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1550–1555. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.016.
- Lo Re V., Haynes K., Forde K.A., Goldberg D.S., Lewis J.D., Carbonari D.M. et al. Risk of acute liver failure in patients with drug induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(13):2360–2368. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.020.
- Bahirwani R., Reddy K.R. Drug-induced liver injury due to anticancer chemotherapeutic agents. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):162–171. doi: 10.1055/s-0034-1375957.
- Kucheryavyu Yu.A., Morozov S.V. *Hepatoprotectors in clinical practice: rational aspects of use: a guide to doctors*. Moscow: Prima Print; 2015. 55 p. (In Russ.)
- Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2014;(8):4–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22593039>.
- Peresada E.I., Seliverstov P.V., Vavilova T.V., Basharin V.A., Radchenko V.G. Safety profile of pharmacotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(3):69–75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-69-75.
- Drogomiretskaya E.I., Trashkov A.P., Kovalenko A.L. et al. Experimental and Clinical Experience of Remaxol Use as an Escort Drug for Anticancer Treatment. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya = Cost – Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology*. 2018;(2):34–41. (In Russ.) Available at: [https://emedp.ru/articles/eksperimentalnyy\\_i\\_klinicheskiy\\_opyt\\_primeneniya\\_remaksola\\_kak\\_preparata\\_soprovozhdeniya\\_pri\\_protivoo](https://umedp.ru/articles/eksperimentalnyy_i_klinicheskiy_opyt_primeneniya_remaksola_kak_preparata_soprovozhdeniya_pri_protivoo)
- Ilchenko L.Y., Okovity S.B. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(2):16–21. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
- Konopatskova O.M., Averyanova S.V. Use of remaxol in the polychemotherapy of patients with breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = PA. Herzen Journal of Oncology*. 2015;(6):35–37. doi: 10.17116/onkolog20154635-37.
- Cherenkov V.T., Petrov A.B., Vasileva T.M., Strozhenkov M.M. Remaxol therapy options for the prevention of liver toxicity of chemotherapy in cancer patients. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2013;59(3). (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8531/>.
- Pavelkina V.F., Uskova Yu. G. Comparative Effectiveness of the Detoxification Activity of Remaxol and Essentiale N in Treatment of Chronic Viral Hepatitis. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2015;78(10):21–26. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24400098>.
- Khomeriki S.G. Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of drug-induced liver injury. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2011(6):11–21. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-mehanizmy-i-morfologicheskie-proyavleniya-lekarstvennykh-porazheniy-pecheni/viewer>.
- Sitkin S.I. *Ursafalk in clinical practice. Physician's practical guide*. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2010. 32 p. (In Russ.)

## Информация об авторах:

**Безвуляк Екатерина Игоревна**, преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: [ekaterina.bezvulyak@mail.ru](mailto:ekaterina.bezvulyak@mail.ru)

**Башарин Вадим Александрович**, д.м.н., профессор, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: [basharin1@mail.ru](mailto:basharin1@mail.ru)

**Епифанцев Александр Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: hi90@mail.ru

**Куценко Валерий Петрович**, к.м.н., доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: val9126@mail.ru

**Селиверстов Павел Васильевич**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

#### **Information about the authors:**

**Ekaterina I. Bezvulyak**, university lecturer, Department of Military Toxicology and Medical Defense, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia; e-mail: ekaterina.bezvulyak@mail.ru

**Vadim A. Basharin**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Military Toxicology and Medical Defense, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia; e-mail: basharin1@mail.ru

**Aleksandr V. Epifantsev**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Military Toxicology and Medical Defense, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia; e-mail: hi90@mail.ru

**Valeriy P. Kutsenko**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Department of mobilization preparation of public health and disaster medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia; e-mail: val9126@mail.ru.

**Pavel V. Seliverstov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

# Алкогольная болезнь печени. Клинический пример

**Т.Е. Полунина**, ORCID: 0000-0003-2182-8379, e-mail: poluntan@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

## Резюме

Алкогольная болезнь печени (АБП) является одним из основных заболеваний печени, связанных с высоким уровнем смертности. Ежегодно в мире происходит около 3 млн смертей, причиной которых является алкоголь. АБП охватывает спектр повреждений печени начиная от бессимптомного стеатоза, алкогольного стеатогепатита, фиброза и заканчивая циррозом. Кроме того, у пациентов может развиться острая и хроническая форма печеночной недостаточности, алкогольный гепатит (АГ), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка, асцит, коагулопатия, печеночная энцефалопатия и рак печени. У большинства пациентов АГ диагностируется на поздних стадиях заболевания с более высоким уровнем осложнений и смертности. Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, могут одновременно иметь вирусные гепатиты В или С, генетические заболевания, такие как дефицит антитрипсина альфа-1 или гемохроматоз. Клинические проявления заболевания очень разнообразны. Не существует специального лабораторного теста для выявления алкогольной причины повреждения печени. Биопсия печени в контексте злоупотребления алкоголем в анамнезе является диагностической, но не показана абсолютно для всех пациентов. Основным направлением терапии больных АБП независимо от стадии заболевания является длительное алкогольное воздержание. Воздержание также является основным ключом к профилактике алкогольных заболеваний печени. Кортикостероиды обеспечивают краткосрочное улучшение выживаемости примерно у половины пациентов с тяжелой формой АГ, а долгосрочная выживаемость связана с тяжестью основного заболевания печени и зависит от воздержания от приема алкоголя. Общие терапевтические меры у пациентов, госпитализированных с АБП, включают стационарное лечение осложнений, лечение синдрома отмены алкоголя, мониторинг сопутствующих инфекционных заболеваний и их раннюю эффективную терапию антибиотиками, добавление в схемы терапии гепатопротекторов и лечение основного расстройства, связанного с употреблением алкоголя. Трансплантация печени (ТП) является окончательным вариантом лечения у пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом печени. ТП может также рассматриваться и у отдельных пациентов с АГ, которые не отвечают на медикаментозную терапию. Существующие схемы лечения АГ имеют недостаточную эффективность, в связи с этим требуется разработка новых методов и схем таргетной терапии АБП. В этой статье мы рассмотрим патогенез и лечение АБП, уделяя больше внимания АГ, его актуальным и перспективным методам лечения.

**Ключевые слова:** алкоголь, биопсия, гепатит, гепатоцит, метаболизм, стеатоз, цирроз

**Для цитирования:** Полунина Т.Е. Алкогольная болезнь печени. Клинический пример. *Медицинский совет*. 2020;(5):50–60. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-50-60.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Alcoholic liver disease. Clinical example

**Tatiana E. Polunina**, ORCID: 0000-0003-2182-8379, e-mail: poluntan@mail.ru

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

## Abstract

Alcoholic liver disease (ALD) is one of the major liver diseases associated with high mortality rates. There are about 3 million alcohol-related deaths worldwide every year. ALD covers the spectrum of liver damage ranging from asymptomatic steatosis, alcoholic steatohepatitis and fibrosis to cirrhosis. In addition, patients may suffer from acute and chronic liver failure, alcoholic hepatitis (AH), bleeding from esophageal or gastric varices, ascites, coagulopathy, hepatic encephalopathy and liver cancer. In most patients, AH is diagnosed at advanced stages of the disease with higher complication and mortality rates. Patients abusing alcohol may simultaneously have viral hepatitis B or C, genetic diseases such as alpha-1 antitrypsin deficiency or hemochromatosis. The clinical manifestations of the disease are very diverse. There is no special laboratory test to detect the alcoholic cause of liver damage. A liver biopsy in the context of alcohol abuse in the history is a diagnostic test, but is not indicated for all patients. The main focus of therapy for ALD patients regardless of the stage of the disease is prolonged alcoholic abstinence. Abstinence is also the main key to preventing alcoholic liver diseases. Corticosteroids provide short-term survival improvement in about half of the patients with severe AH, and long-term survival is related to the severity of the underlying liver disease and depends on alcohol abstinence. General therapeutic measures in patients hospitalized with ALD include inpatient treatment of complications, treatment of alcohol withdrawal syndrome, monitoring of concomitant infectious diseases and their early effective antibiotic therapy, addition of hepatoprotectors to therapy regimens, and treatment of the underlying alcohol-related disorder. Liver transplantation (LT) is the final treatment option in patients with decompensated alcoholic liver cirrhosis. LT may also be considered in individual patients with AH who do not respond to drug therapy. Existing AH treatment regimens have insufficient efficacy, therefore, development of new methods and regimens of ALD targeted therapy is required. In this article we will consider the pathogenesis and treatment of ALD, paying more attention to AH, its topical and promising methods of treatment.

**Keywords:** alcohol, biopsy, hepatitis, hepatocyte, metabolism, steatosis, cirrhosis

**For citation:** Polunina T.E. Alcoholic liver disease. Clinical example. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):50–60. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-50-60.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире чрезмерное употребление алкоголя является одной из основных причин смертности взрослого населения и развития тяжелых форм заболеваний печени. В отчете Всемирной организации здравоохранения указывается на то, что 3,3 млн смертей (6% всех случаев смертей в мире) связаны с употреблением алкоголя, а злоупотребление алкоголем является фактором риска примерно в 50% случаев цирроза печени [1].

Линейная связь между уровнем смертности от заболеваний печени и общим потреблением алкоголя подтверждается во многих странах мира [2, 3].

По данным официальной статистики РФ, алкоголь входит в число основных факторов смерти в российской популяции, составляя 11,9%. Почти у половины умерших (47,7%) причиной летального исхода служат фатальные изменения во внутренних органах, у 21,7% – несчастные случаи; 35% больных алкоголизмом умирают в молодом, наиболее активном возрасте (20–50 лет) [4].

Результаты скрининга пациентов гастроэнтерологического профиля лечебных учреждений г. Москвы на предмет употребления алкоголя с вредными последствиями (тестирование с помощью вопросников CAGE и AUDIT) свидетельствуют о том, что каждый второй (49,8%) паци-

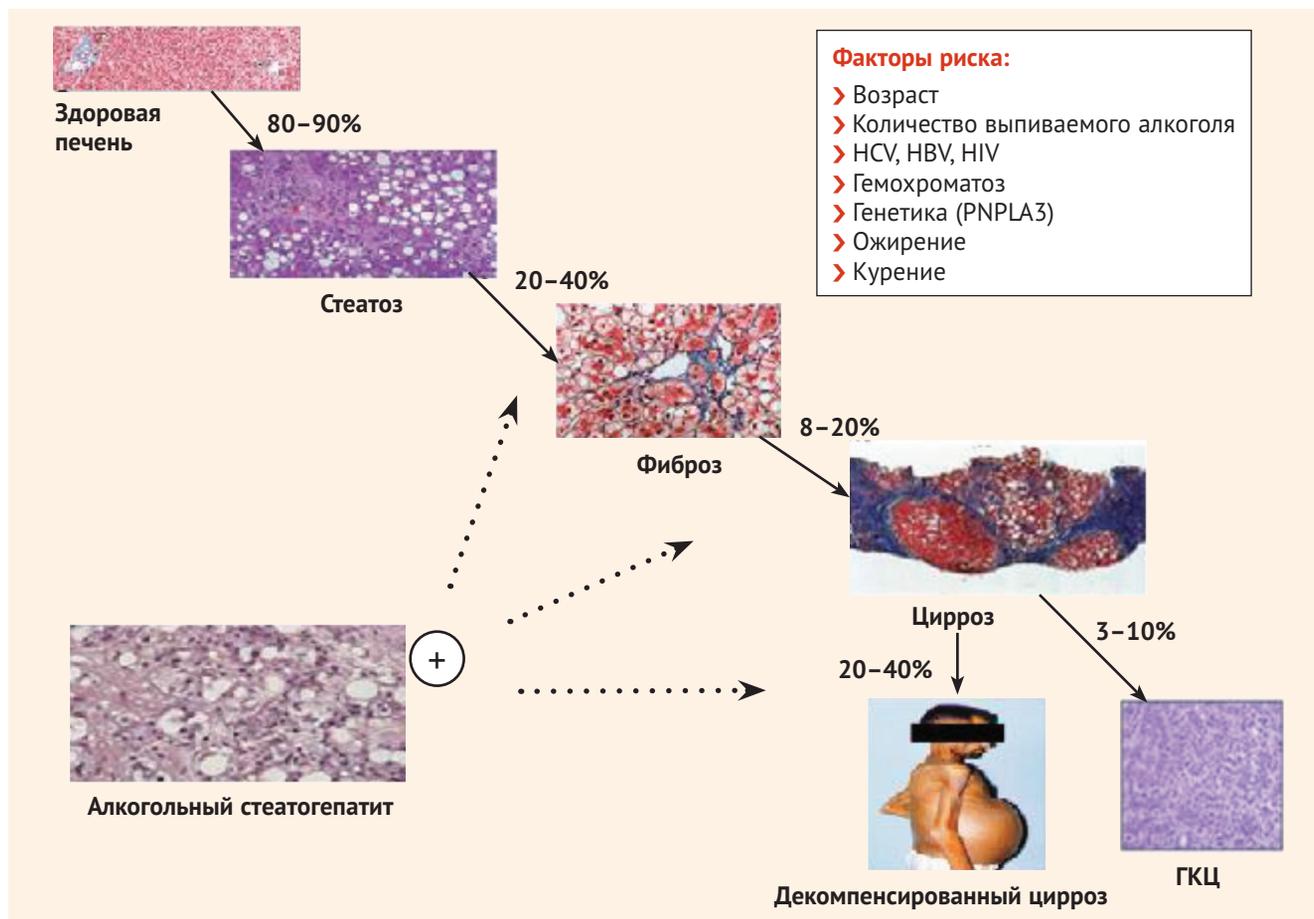
ент трудоспособного возраста ( $43,18 \pm 13,04$  года) злоупотребляет алкоголем, из них мужчины и женщины составили 30,1 и 19,7% соответственно. Среди злоупотребляющих алкоголем, алкогольный и алкогольно-вирусный ЦП выявлен у 32% пациентов, алкогольный и алкогольно-вирусный гепатит – у 18%, сочетание АБП и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – у 11% [5].

Алкоголь также является частым сопутствующим фактором у пациентов с другими заболеваниями печени, такими как вирусный гепатит С (ВГС), вирусный гепатит В (ВГВ), аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, ускоряя развитие фиброза печени.

Существуют три стадии АБП, которые могут происходить последовательно. Первая стадия включает развитие потенциально обратимой алкогольной жировой болезни печени (алкогольный стеатоз), которая обычно протекает бессимптомно. Продолжение употребления алкоголя может привести к АГ, второй стадии, которая часто становится хронической. Клинические проявления на этой стадии включают желтуху, усталость и лихорадку. На последнем этапе у больного развивается алкогольный цирроз печени (рис. 1). У более 80–90% пьющих алкоголь развивается стеатоз, но только у 20–40% пациентов этой группы развиваются более тяжелые формы АБП, включая фиброз, алкогольный стеатогепатит, цирроз и гепатоцеллюлярную

● **Рисунок 1.** Естественное течение АБП и основные факторы риска [8]

● **Figure 1.** Natural course of ALD and main risk factors [8]



карциному (ГЦК). Эти стадии классифицируются на основе гистологических исследований печени пациентов. Часто патологические процессы перекрываются, а не являются отдельными заболеваниями [6, 7]. Известны несколько факторов риска, которые могут играть важную роль в развитии тяжелых форм заболевания. К основным из них относятся вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [8].

Алкоголизм является очень частой причиной хронических заболеваний печени. Одним из главных признаков алкоголизма является значительное потребление алкоголя: мужчинами – более 210 г чистого этанола в неделю, женщинами – более 140 г чистого этанола в неделю<sup>1</sup> [9].

## ПАТОГЕНЕЗ АБП

Этанол, полярное молекулярное вещество, растворим как в воде, так и в липидах различного вида. После употребления он всасывается в кровоток через желудочно-кишечный тракт. Как правило, более 95% абсорбированного этанола метаболизируется в печени, а небольшое количество выводится непосредственно через легкие, мочу и пот [10]. Существуют три основные метаболические системы, которые участвуют в окислительном метаболизме этанола в ацетальдегид. Первая – это система гепатоцитарной цитоплазматической алкогольдегидрогеназы (АДГ), которая окисляет этанол в ацетальдегид с использованием никотинамидадениндинуклеотида (НАД+). Изофермент АДГ1 играет основную роль в метаболизме этанола в печени. Ацетальдегид, который производится АДГ, далее окисляется до ацетата ацетальдегиддегидрогеназой (ААДГД) [11]. Второй метаболической системой этанола являются ферменты цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), которые перед экскрецией преобразуют химические молекулы в полярные метаболиты. CYP2E1 считается основным компонентом этой системы. В нормальных физиологических условиях CYP2E1 катализирует окисление примерно 10% этанола в ацетальдегид. Третья метаболическая система – это система каталазного эндоплазматического ретикулума (CAT), которая основывается на коферменте никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). Этот гемсодержащий каталазный фермент обычно катализирует удаление H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, но также способен катализировать окисление этанола в ацетальдегид [12].

Когда концентрация этанола в крови и тканевых жидкостях низкая, он в основном метаболизируется АДГ. Однако когда концентрация этанола выше 10 моль/л, две другие ферментные системы также начинают участвовать в метаболизме этанола [11].

**Алкогольный стеатоз печени.** Стеатоз печени, самая ранняя реакция печени на злоупотребление алкоголем, обычно полностью исчезает при воздержании от употребления алкоголя. На этой стадии жировые вакуоли наблюдаются под микроскопом в срезах тканей печени [13]. Чрезмерное употребление алкоголя увеличивает отношение восстановленного НАД к окисленному НАД в гепато-

цитах. Это приводит к алкогольному стеатозу, нарушая митохондриальное β-окисление жирных кислот. При этом алкогольный стеатоз может развиваться путем прямого или косвенного регулирования липидных факторов, связанных с метаболизмом. Злоупотребление алкоголем увеличивает экспрессию стерол-регуляторных связывающих белков (SREBP-1c) и уменьшает экспрессию рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом-α (PPAR-α), что приводит к увеличению синтеза жирных кислот (ЖК) и подавлению окисления ЖК. Кроме того, употребление этанола индуцирует активность ацетил-КоА карбоксилазы (ACC) и подавляет активность карнитин-пальмитоилтрансферазы I (CPT-1) посредством ингибирования АМФ-активированной протеинкиназы (AMPK), что приводит к увеличению синтеза ЖК кислот. Помимо этого, этанол модулирует индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF-1) и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), которые способствуют развитию алкогольного стеатоза (рис. 2) [13, 14].

Усиленное перекисное окисление ЖК приводит к прямому повреждению плазматических и внутриклеточных мембран из-за снижения содержания в них фосфатидилхолина, в результате чего повышается проницаемость мембран, нарушаются мембранный транспорт и функции рецепторов. В норме фосфатидилхолин образуется из фосфатидилэтаноламина путем метилирования при участии S-аденозилметионина (SAMe). При АБП происходит снижение активности фосфатидилэтаноламинметилтрансферазы. Кроме того, у таких больных содержание SAMe в печени снижено уже на стадии стеатоза, при этом активность SAMe-синтетазы остается нормальной. Уменьшение количества SAMe коррелирует с показателями оксидативного стресса, такими как повышение уровня 4-HNE (один из токсичных альдегидов) и снижение уровня глутатиона, что ассоциировано с повреждением митохондрий. В организме SAMe образуется в процессе превращения метионина при участии АТФ и фермента S-аденозилметионинсинтетазы в гомоцистеин и антиоксиданты цистеин и глутатион. Как следствие этих эффектов, повышается элиминация из гепатоцитов свободных радикалов и других токсичных метаболитов [4].

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ АБП

Стеатоз (алкогольная жировая дистрофия печени, жировая инфильтрация печени, жировой гепатоз) – начальная стадия АБП, обратимое состояние, при котором гепатоциты накапливают капли триглицеридов. Жировая инфильтрация печени развивается приблизительно у 90% лиц, употребляющих около 60 г этанола в сутки [4].

Алкогольный стеатоз печени обычно имеет бессимптомное течение, но у пациентов могут возникать неспецифические жалобы, такие как усталость, тошнота или дискомфорт в верхнем правом квадранте живота. У 70% госпитализированных пациентов со стеатозом выявляется гепатомегалия, и одна треть из них имеет изменения биохимических показателей [15]. Алкогольный стеатоз принято интерпретировать как обратимую, прогностически благоприятную стадию АБП, тем не менее это не

<sup>1</sup> Cirrhosis. Available at: <https://www.amboss.com/us/knowledge/Cirrhosis>.

может служить поводом для пациента к дальнейшему употреблению алкоголя [16].

Алкогольный гепатит (алкогольный стеатогепатит) – прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, которое может развиваться на любой стадии АБП, чаще – на фоне стеатоза, иногда – на фоне уже сформировавшегося ЦП, при длительном систематическом употреблении алкоголя. Частота выявления АГ у госпитализированных пациентов с АБП составляет от 10 до 35%. Среди больных алкогольным ЦП на долю пациентов с АГ приходится около 20% [4].

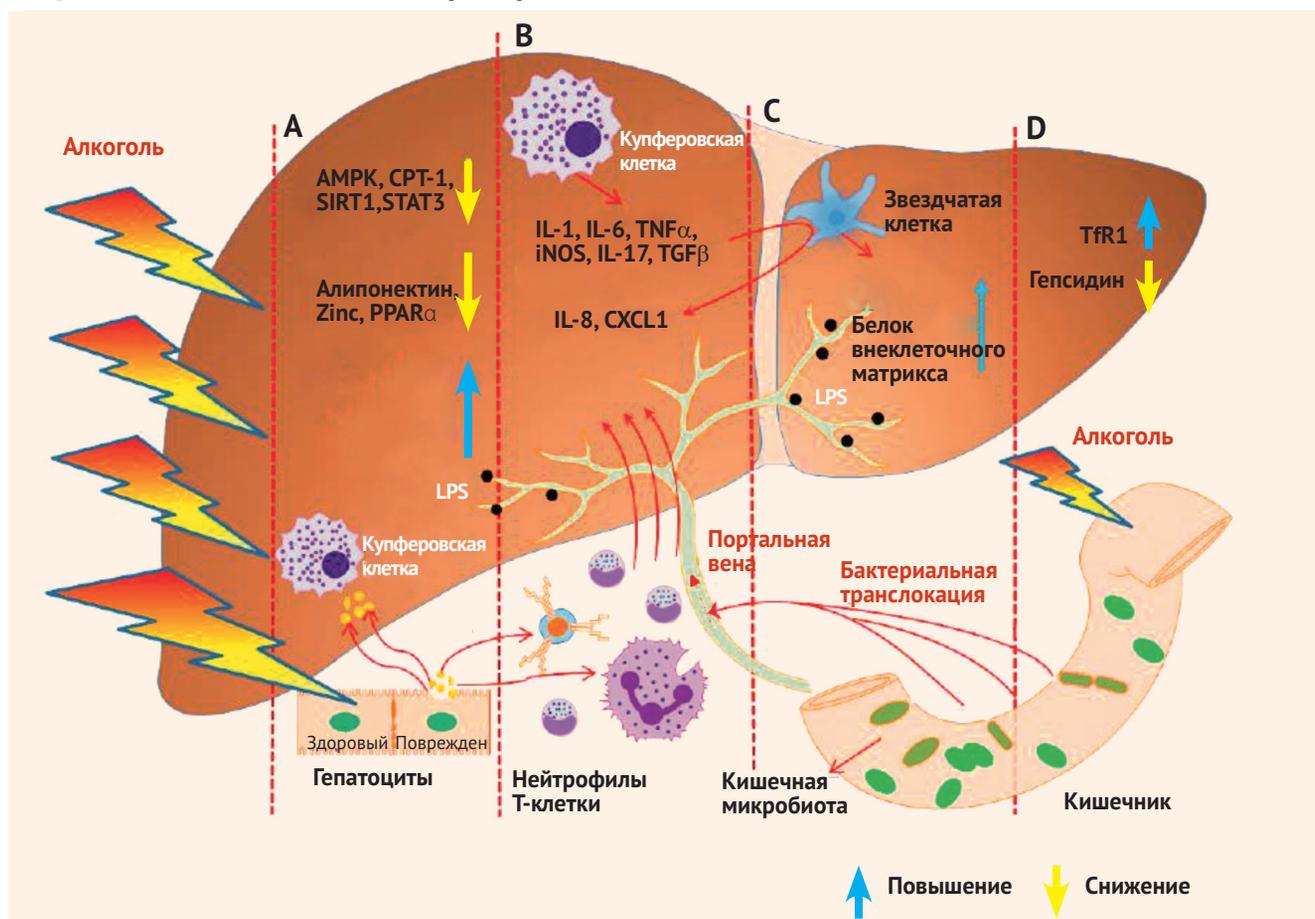
Алкогольный ЦП – финальная стадия АБП. Риск развития алкогольного ЦП повышается пропорционально увеличению дозы принимаемого алкоголя и длительности его употребления. В случае сохранения функции печени самочувствие больных может оставаться удовлет-

ворительным, ряд пациентов предъявляют жалобы на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, боль и ощущение тяжести в области правого подреберья. При декомпенсации портальной гипертензии и функции печени появляются соответствующие клинические признаки: желтуха, ПЭ, геморрагический синдром, отечно-асцитический синдром.

## ДИАГНОСТИКА АБП

Основой для диагностики АБП является установление прямой этиологической роли алкоголя у конкретного пациента, ввиду чего ключевое значение имеет сбор анамнеза. К сожалению, у пациентов данной группы имеется склонность скрывать факт злоупотребления спиртными напитками. В таком случае целесообразно проведе-

- **Рисунок 2.** Молекулярные механизмы АБП [11, 14]
- **Figure 2.** Molecular mechanisms of ALD [11, 14]



Обозначения: AMPK – 5’аденозин монофосфат-активированная протеинкиназа, CPT-1 – карнитин-пальмитоилтрансфераза I, SIRT1 – сиртуин 1, STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции 3, PPAR $\alpha$  – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом  $\alpha$ , ACC – ацетил-КоА карбоксилаза, SREBP1c – стерол-регуляторный связывающий белок 1c, HIF-1 – индуцируемый гипоксией фактор 1, iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота, ROS – активные формы кислорода, RNS – химически активные разновидности азота, IL-1 – интерлейкин-1, IL-6 – интерлейкин-6, IL-8 – интерлейкин-8, IL-17 – интерлейкин-17, TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ , TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ , CXCL1 – хемокин, TGF $\beta$  – рецептор трансферрина 1, DAMPs – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями, LPS – липополисахариды.

А – этанол и его метаболиты, повышая уровни ROS/RNS и экспрессию ACC и SREBP1c, вызывают алкогольный стеатоз. Кроме того, уменьшается экспрессия AMPK, CPT-1, SIRT1, STAT3, адипонектина и цинка, что приводит к уменьшению экспрессии PPAR $\alpha$ .

В, С – при чрезмерном употреблении алкоголя повышается проницаемость СО толстой кишки, что позволяет липополисахаридам проникать в печень через портальную вену. Повышение кишечной проницаемости у пациентов с АБП происходит до начала бактериальной транслокации, что позволяет предположить, что это является причиной, а не следствием болезни [14]. Активированные клетки Купфера высвобождают цитокины IL-1, IL-17, TGF- $\beta$ , iNOS и TNF- $\alpha$ , которые активируют звездчатые клетки. Звездчатые клетки высвобождают IL-8 и CXCL1. Активированные звездчатые клетки также высвобождают внеклеточный матрикс, что приводит к фиброзу печени.

Д – регуляция гепсидина, одного из основных патогенных факторов при АБП.

После того как развивается алкогольный стеатоз, если пациент не получает лечения, могут развиваться фиброз и цирроз печени, сопровождаемые возможной печеночной недостаточностью.

ние опроса родственников пациента и использование специального анкетирования (например, опросники CAGE, AUDIT, AUDIT и др.) [4, 16, 17]. Диагноз АБП обычно подозревается при документированном регулярном потреблении алкоголя в пересчете на чистый этанол более 20 г/сут у женщин и более 30 г/сут у мужчин при наличии клинических и/или гистологических показателей, указывающих на повреждение печени.

В процессе диагностики АБП скрининговые исследования должны включать не только показатели функции печени, такие как гамма-глутамилтранспептидазу (ГТТП), сывороточные аланиновую аминотрансферазу (АЛТ) и аспарагиновую аминотрансферазу (АСТ), но также выполнение тестов для выявления фиброза печени (например, ФиброТест), поскольку прогрессирующий фиброз печени может присутствовать с нормальными показателями функции печени [18]. В случае каких-либо отклонений в тестах проводится УЗИ брюшной полости. Для исключения других причин повреждения печени проводятся дополнительные лабораторные исследования, включая определение вирусов гепатитов А, В и С (Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HCV IgM), аутоиммунные маркеры (ANA, AMA-M2, M2-3E, SP100, PML, GP210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/RO-52), насыщение трансферрина, уровень трансферрина,  $\alpha$ 1-антитрипсин, а в некоторых случаях также сывороточный церулоплазмин [18]. В случае подозрения на прогрессирующий фиброз или цирроз печени определяется сывороточный альбумин, протромбиновое время или международное нормализо-

ванное отношение (МНО), уровни билирубина в сыворотке, а также количество тромбоцитов и лейкоцитов в крови для оценки функции печени и признаков портальной гипертензии. При наличии признаков цирроза для выявления варикозно-расширенных вен пищевода необходимо провести эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, кроме тех случаев, когда существует низкий риск возникновения варикозной болезни (критерий Бавено):

- тромбоциты  $>150 \times 10^9/\text{л}$ ,
- плотность печени при эластографии  $<20$  кПа.

**Неинвазивная диагностика АБП.** Биохимические исследования могут быть очень полезны в диагностике АБП, но при учете только этих показателей невозможно точно определить тяжесть процесса и его этиологию. АСТ и АЛТ редко превышает 300 Ед/мл. У больных с АБП соотношение АСТ/АЛТ часто превышает 2. Уровни аминотрансфераз, превышающие 300 Ед/мл, у пациента, злоупотребляющего алкоголем, могут быть следствием наличия повреждения ткани печени другой этиологии.

У больных с АБП уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) часто находятся в пределах нормы или незначительно повышены. Уровни  $\gamma$ -глутаматтранспептидазы (ГТТП) обычно увеличиваются у много пьющих алкоголь независимо от наличия болезни печени. Специфичность ГТТП ограничена, так как большинство лекарственных средств вызывают повышение этого фермента. Кроме того, ГТТП повышается при большинстве заболеваний печени. В *табл.* представлены типичные лабораторные признаки АБП.

- **Таблица.** Типичные лабораторные признаки АБП [15]
- **Table.** Typical laboratory signs of ALD [15]

Признаки	Интерпретация
Сывороточные ферменты	АСТ > АЛТ (при АСТ ↑ и АЛТ ↑). Соотношение АСТ / АЛТ > 1 указывает на гепатоцеллюлярное повреждение. При неалкогольной жировой болезни соотношение является обратным, т.е. менее 1. АСТ ↑, когда АЛТ нормальное или только слегка повышенное. ГТТП ↑ (ГТТП является хорошим показателем чрезмерного употребления алкоголя, которое имело место в течение нескольких недель. Однако оно может не отклоняться от нормы у 70% пациентов, злоупотребляющих алкоголем. ГТТП также не особенно помогает различать злоупотребление алкоголем и установленный острый гепатит). ЩФ ↑ – показатель холестаза. Макроцитарная анемия, тромбоцитоз (тромбоцитоз указывает на острую воспалительную реакцию. Тромбоцитопения может присутствовать из-за миелосупрессии), может присутствовать абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз. Сывороточный ферритин ↑ – это белковый комплекс, ответственный за хранение железа. При острой фазе гепатита увеличивается в ответ на системное воспаление. Сывороточный ферритин является параметром выбора для определения дефицита железа (снижение ферритина) и перегрузки железом (увеличение ферритина). CDT ↑ – углеводдефицитный трансферрин. Наиболее специфический биомаркер употребления больших доз алкоголя независимо от наличия заболевания печени. Уровень повышен до 6 недель после злоупотребления
Метаболические нарушения	Гипергликемия. Гипертриглицеридемия. Гиперурикемия. Электролитные нарушения (низкий уровень калия, магния и фосфора)
Тесты, отражающие состояние функции печени	Сывороточный альбумин ↓ – при нарушении функции печени. Билирубин ↑ – показатель холестаза. Билирубин, как правило, представляет собой смесь конъюгированного и неконъюгированного билирубина. Протромбиновое время ↑ – обычно изменяется только при выраженном повреждении печени. Введение витамина К не устраняет эту коагулопатию
Гематологические показатели	Макроцитарная анемия, тромбоцитоз – хроническое злоупотребление алкоголем часто приводит к недоеданию, что приводит к дефициту витамина В12 и / или фолатов. Количество тромбоцитов колеблется от нормального до низкого. Количество лейкоцитов обычно повышено. При алкогольном гепатите возможны лейкомоидные реакции. Тромбоцитоз указывает на острую воспалительную реакцию. Тромбоцитопения может присутствовать из-за миелосупрессии. И может присутствовать абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз

Для АГ характерны лейкоцитоз и тромбоцитопения. Хроническое злоупотребление также часто сопровождается гипертриглицеридемией, гиперурикемией, гипокалиемией, гипомagneмией и увеличение корпускулярного объема эритроцита. Карбогидратный трансферрин может быть специфичным признаком при АБП, но это исследование недостаточно чувствительно, что ограничивает его использование для диагностики хронического алкоголизма.

Для подтверждения факта систематического злоупотребления алкоголем в клинической практике применяют два показателя: углеводно-дефицитный (десализированный) трансферрин и ГТП. При употреблении алкоголя в количестве более 50 г в день чувствительность УДТ 69%, специфичность 92%, для ГТП эти показатели составляют 73 и 75% соответственно [4].

В настоящее время для определения стадии заболевания (выраженности фиброза) при АБП в клинической практике доступны следующие тесты:

- по биохимическим показателям сыворотки крови: индекс APRI (отношение значения АСТ к уровню тромбоцитов), ФиброТест, Фиброметр, Hepascore, AshTest;
- по измерению плотности ткани печени: транзитная эластография (Фиброскан).

Визуализационные методы неинвазивной диагностики не являются основополагающими для установления генеза заболевания, однако играют значимую роль в определении стадии АБП, дифференциальной диагностике и выявлении осложнений данной патологии. Ультразвуковое исследование брюшной полости позволяет верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить выраженность стеатоза печени и исключить поражение печени в результате других заболеваний. Метод непрямой эластографии помогает неинвазивно определить степень выраженности фибротических изменений в печени. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография применяются для идентификации ЦП, степени развития коллатерального печеночного кровотока, а также выявления субклинической формы асцита и сопутствующей патологии [16].

**Инвазивная диагностика АБП.** Биопсия печени – самый чувствительный и точный тест для оценки степени повреждения ткани печени и фиброза. При биопсии печени у пациентов с признаками стеатогепатита обнаруживается фиброз печени в 20–40% случаев и цирроз печени в 8–20%. По результатам биопсии риск развития цирроза увеличивается у пациентов со стеатогепатитом по сравнению с пациентами со стеатозом [17]. Пациентам с подозрением на АГ рекомендуется трансъюгулярная биопсия печени в случаях, когда клиническая картина сочетается с другой этиологией заболевания печени или существует неопределенность в анамнезе употребления алкоголя. У пациентов с бессимптомным течением биопсия остается единственным методом, позволяющим точно определить наличие стеатогепатита. Однако в клинической практике не всем пациентам с АБП требуется проведение биопсии печени с последующим морфологическим исследованием. Обычно противопоказанием к выполнению этой манипуляции служит высокий риск развития кровотечений из-за

часто встречающихся нарушений коагуляции. При выполнении биопсии печени пациентам, у которых выявлено низкое содержание тромбоцитов или увеличение протромбинового времени, необходимо использовать трансъюгулярный, а не привычный чрескожный доступ [4].

Несмотря на то что АГ является довольно редкой формой АБП, он ассоциирован с высокой смертностью (до 50%). В связи с этим выявление лиц с высоким риском смерти имеет решающее значение в определении тактики терапии этой клинической формы АБП. В клинической практике для оценки прогноза и выбора терапевтической тактики используются несколько прогностических моделей течения АГ. Наиболее известными и актуальными являются индекс Мэддрей, шкала Глазго (GAS) и индекс MELD [16].

**Дифференциальная диагностика АБП.** В круг дифференциального диагноза должны быть включены следующие заболевания: неалкогольный стеатогепатит, лекарственное поражение печени, острые и хронические вирусные гепатиты, болезнь Вильсона, гемохроматоз, аутоиммунные болезни печени, недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина, лекарственные гепатиты. Для исключения указанных заболеваний необходим тщательный сбор анамнеза, рациональное использование лабораторных тестов, инструментальных методов, в ряде случаев – выполнение биопсии печени.

## ТЕРАПИЯ АБП

Пациенты с АБП страдают от двух разных расстройств, а именно от нарушения употребления алкоголя и от заболеваний печени, вызванных приемом алкоголя. Следовательно, лечение пациентов с АБП должно быть направлено на купирование этих расстройств. Как правило, терапия АБП должна выполняться междисциплинарными группами врачей, в том числе специалистами по алкоголизму.

Воздержание от алкоголя является одной из основных терапевтических мер при любой форме и стадии АБП. Продолжение приема алкоголя значительно ухудшает жизненный прогноз пациента: существует риск прогрессирования заболевания печени, развития выраженного фиброза и цирроза, осложнений в виде портальной гипертензии, гепатоцеллюлярной карциномы и др.

**Терапия нарушений употребления алкоголя.** Использовались несколько фармакологических препаратов, включая дисульфирам, акампролат, габапентин, налтрексон, топирамат, сертралин и баклофен [19]. Было обнаружено, что из них только баклофен, агонист рецептора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты-В, безопасен для пациентов с АБП и циррозом печени. Его эффективность показана с увеличением продолжительности воздержания от алкоголя [20].

**Нефармакологические методы лечения.** Другим основным подходом к стимулированию или поддержанию воздержания от алкоголя у пациентов с АБП являются поведенческие вмешательства, такие как терапия с мотивационным усилением, когнитивно-поведенческая терапия, мотивационное интервьюирование, поддерживающая терапия и психообразование [21].

Синдром отмены алкоголя (абстинентный синдром) является распространенным заболеванием, затрагиваю-

щим пациентов с алкогольной зависимостью, которые резко прекращают или заметно снижают потребление алкоголя. Легкий или умеренный абстинентный синдром обычно развивается в течение 6–24 ч после последнего употребления алкоголя, и симптомы могут включать тошноту/рвоту, гипертонию, тахикардию, тремор, гиперрефлексию, раздражительность, беспокойство и головную боль. Эти симптомы могут прогрессировать до более тяжелых форм AWS, характеризующихся белой горячкой, генерализованными припадками, комой и даже остановкой сердца и смертью. Пожилые пациенты подвержены большему риску белой горячки [17]. «Золотым стандартом» в лечении синдрома отмены алкоголя являются бензодиазепины, из которых препаратами первой линии служат диазепам и хлордиазепоксид. Альтернативой бензодиазепинам в лечении синдрома отмены алкоголя являются антиконвульсанты с нормотимическими свойствами, включая карбамазепин и вальпроаты, реже используют топирамат и ламотриджин; имеются также сообщения об эффективности прегабалина и габапентина в плане уменьшения выраженности проявлений синдрома отмены [4].

**Терапия повреждений печени, связанных с употреблением алкоголя.** Расстройства, вызванные употреблением алкоголя, – это его неблагоприятные медицинские последствия: алкогольное поражение внутренних органов (включая АБП) и алкогольное поражение нервной системы (в том числе алкогольная полинейропатия), а также психические расстройства (например, алкогольные психозы).

**Питание.** У подавляющего большинства лиц, злоупотребляющих алкоголем, выявляют алиментарные нарушения. Наиболее часто наблюдаются выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D.

При АБП целесообразно назначение диеты, богатой белками (не менее 1,0–1,5 г/кг массы тела), с высокой энергетической ценностью (не менее 2000 ккал/сут, 35–40 ккал/кг/сут), с достаточным содержанием витаминов (особенно группы В, фолиевой и липоевой кислот), восполняющей дефицит жирорастворимых витаминов (А, Е) и микроэлементов – магния, селена, цинка. Для восстановления нутритивного статуса предпочтителен энтеральный путь введения лекарственных средств и питательных смесей, поскольку он более экономичен, позволяет стабилизировать целостность слизистой оболочки ЖКТ, снизить риски бактериальной транслокации и инфекционных осложнений [22].

Концепции фармакотерапии АБП основаны на купировании патогенетических компонентов данной патологии в зависимости от степени тяжести заболевания.

**Для пациентов с АГ тяжелого течения** (индекс Мэддрей  $\geq 32$ , MELD  $\geq 18$ , GASH  $\geq 8$ ) терапией первой линии является преднизолон, который назначают для приема внутрь в дозе 40 мг/сут на период 28 дней. Оценка эффективности терапии проводят на 7-й день от ее начала с помощью шкалы Lille [15, 23]. Если по шкале Lille результат  $< 0,45$ , то лечение преднизолоном в указанной дозе продолжают в течение 28 дней с последующей полной отменой препарата в течение 28 дней. При результате по

шкале Lille  $\geq 0,45$  лечение преднизолоном прекращают ввиду его неэффективности [4]. Доказательная база применения ГКС основывается на результатах рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных за последние 40 лет. Во многих из этих исследований констатируется снижение летальности при лечении ГКС. Противопоказаниями к применению ГКС служат желудочно-кишечное кровотечение, активная инфекция, почечная недостаточность и сахарный диабет (СД) 2-го типа [16]. Пентоксифиллин – препарат терапии второй линии для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения. Его назначают в дозе 400 мг 3 раза в сутки внутрь пациентам, у которых установлены противопоказания к терапии преднизолоном. N-ацетилцистеин в комбинации с ГКС способен улучшать краткосрочную выживаемость (28 дней болезни) пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией ГКС [4].

Трансплантация печени – единственный метод лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения, не ответивших на терапию преднизолоном.

**Пациенты с АГ средней тяжести** (индекс Мэддрей  $< 32$ ) не нуждаются в лечении ГКС. Им необходимы воздержание от приема алкоголя и полноценное питание [4]. Из лекарственных препаратов могут применяться: адеметионин (S-аденозилметионин, SAMe), эссенциальные фосфолипиды, комбинированные препараты, УДХК, L-орнитин, L-аспартат [4, 15, 16, 24–26].

Адеметионин занимает особое место в комплексном лечении пациентов с АБП. Это обусловлено тем, что механизм токсического действия ацетальдегида как продукта метаболизма этанола тесно связан с метаболизмом адеметионина. Препарат восполняет дефицит эндогенного адеметионина, стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени (месте образования) и мозге (основном месте потребления) – главных органах-мишенях, которые поражаются при АБП. На экспериментальных моделях показано, что адеметионин способствует защите печени от гепатотоксических воздействий (алкоголь, ацетаминофен, тетрагидрид углерода) [16]. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании J. Mato и соавт. [25] прием адеметионина в дозе 1200 мг/сут в течение 2 лет у больных алкогольным ЦП класса А и В (по классификации Чайлд – Пью) привел к снижению летальности с 29 до 12%.

В России с 2005 г. в клинической практике лечения пациентов с различными формами АБП применяется отечественный препарат адеметионина Гептор. Препарат представляет собой природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Результаты проводимого исследования показали наличие выраженных гепатопротективного и антидепрессивного механизмов у отечественного препарата Гептор, сопоставимых по эффективности с аналогичными механизмами оригинального препарата адеметионина [22].

По результатам исследований эффективности и безопасности применения препарата Гептор у пациентов с алкогольной болезнью печени на стадии цирроза (класс А по Чайлд – Пью), проведенных в России, было установлено, что применение препарата Гептор в течение

28 дней приводит к уменьшению выраженности симптомов астеновегетативного и диспепсического синдромов, улучшению показателей белковосинтетической функции печени, уменьшению выраженности нарушений липидного обмена, положительной динамике биохимических показателей (ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ и билирубина), субъективному улучшению самочувствия пациентов [27].

Для получения быстрого «гепатотропного» эффекта первоначально рекомендуется парентеральное введение Гептора в насыщающей дозе (не менее 800 мг/сут в течение 10–14 дней), в последующем – длительный прием препарата в таблетированной форме (1200–1600 мг/сут) [4, 22].

Парентеральные и оральные применения адеметионина увеличивают концентрацию глутатиона в печеночной ткани. Препарат восстанавливает нарушенный транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальную мембрану. В экспериментальных моделях повреждения ткани печени больных с алкогольным циррозом показано, что адеметионин снижает продукцию провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), приводит к восстановлению функции печени и нормализации клинико-лабораторных признаков алкогольных повреждений [28, 29, 30].

Ниже представлен клинический пример формулировки диагноза и лечения пациента с АБП.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент С., 47 лет, поступил в стационар с жалобами на ноющую боль в правом подреберье, вздутие живота, метеоризм, жидкий стул 4–5 раз в сутки, нарушение ритма сна, слабость, недомогание и снижение концентрации внимания. Проводилась терапия гепатопротекторами. После трех дней нахождения в стационаре выписан по собственному желанию под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства.

**Установлен предварительный диагноз:** гепатоспленомегалия неуточненного генеза. Неуточненный гепатит. Печеночная энцефалопатия?

Повторное обращение через 3 месяца с жалобами на: боль и дискомфорт в правом подреберье, слабость, потемнение мочи, иктеричность склер, метеоризм, нарушение ритма сна, тремор рук, раздражительность, плаксивость.

**Анамнез.** Со слов пациента, употребляет крепкий алкоголь в течении последних 7 лет практически ежедневно с короткими перерывами. Средняя суточная доза – 500 мл крепкого алкоголя. ИМТ – 32. Перенесенные заболевания: неуточненный гепатит. Вредные привычки: злоупотребление алкоголем, по вопроснику AUDIT – 17 баллов (употребление алкоголя наносит вред, целесообразно немедленно изменить кратность приема и количество выпиваемого спиртного).

Данные объективного осмотра: пациент апатичный, на вопросы отвечает неохотно, односложно, кожные покровы и видимые слизистые иктеричны. На коже плечевого пояса, груди – телеангиоэктазии. Склеры иктеричны. Кожные покровы землистого цвета – меланодермия. Контрактура Дюпюитрена на фалангах 4-го и 5-го паль-

цев кистей рук обеих конечностей. Тоны сердца ритмичные, обычной звучности. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык: обложен густым серым налетом. Живот: увеличен в объеме. Печень при пальпации: край печени острый, контур неровный, консистенция плотная, поверхность гладкая, умеренная болезненность, из-под края реберной дуги +4,5 см по среднеключичной линии. Селезенка: пальпируется, эластичная, гладкая, +3 см из-под края реберной дуги, размеры 8×15 см.

Стул: кашицеобразный БК – 6,7 тип, ежедневный 1–2 раза.

Желчный пузырь и поджелудочная железа: при пальпации в точке желчного пузыря определяется умеренная болезненность, при глубокой пальпации поджелудочной железы в зоне Шоффара головка не определяется, в точке Дежардена, Мейо – Робсона умеренно болезненна.

**Результаты лабораторно-инструментальных исследований (при поступлении пациента; рис. 3).** Общий анализ крови: эритроциты –  $4,52 \times 10^6$ /мкл (норма  $3,90 - 5,30 \times 10^6$ /мкл), гемоглобин – 15,20 г/дл (норма 12,20–16,80 г/дл), гематокрит – 43,80% (норма 37,50–49,50%), ср. объем эритроцитов – 94,00 фл (норма 81,00–100,00 фл), ср. содержание Hb в эритроците – 33,20 пг (норма 27,00–34,50 пг), ср. конц. Hb в эритроците – 34,80 г/дл (норма 32,20–36,90 г/дл), RDW – 15,4% (норма 10,0–16,0%), лейкоциты –  $4,40 \times 10^3$ /мкл (норма  $4,00 - 10,00 \times 10^3$ /мкл), тромбоциты  $140 \times 10^3$ /мкл (норма  $150 - 400 \times 10^3$ /мкл).

**Результаты теста ФиброМакс:** F-4 A-2 S-3 N-2.

**Маркеры гепатитов:** HBsAg, Anti-HCV, Anti-HAV на IgM – отр.

**Аутоиммунные маркеры:** ANA, AMA-M2, M2-3E, SP100, PML, GP210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/RO-52 – антитела не обнаружены.

**Сывороточный церулоплазмин** в пределах нормы.

**Генетические тесты наследственного гемохроматоза:** C282Y и H63D патологии не выявлено.

**Инструментальные исследования**

Компьютерная томография (КТ): гепатоспленомегалия.

ЭГДС и дуоденография: хронический гастрит антрального отдела. Варикозно-расширенные вены пищевода ВРВП I–II по К.-J. Raquet. Просвет кишки свободен. Фатеров сосок 5–6 мм. Слизистая желудка в антральном отделе бледно-розового цвета. Устье свободно.

Морфология: умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Нр – отрицательный.

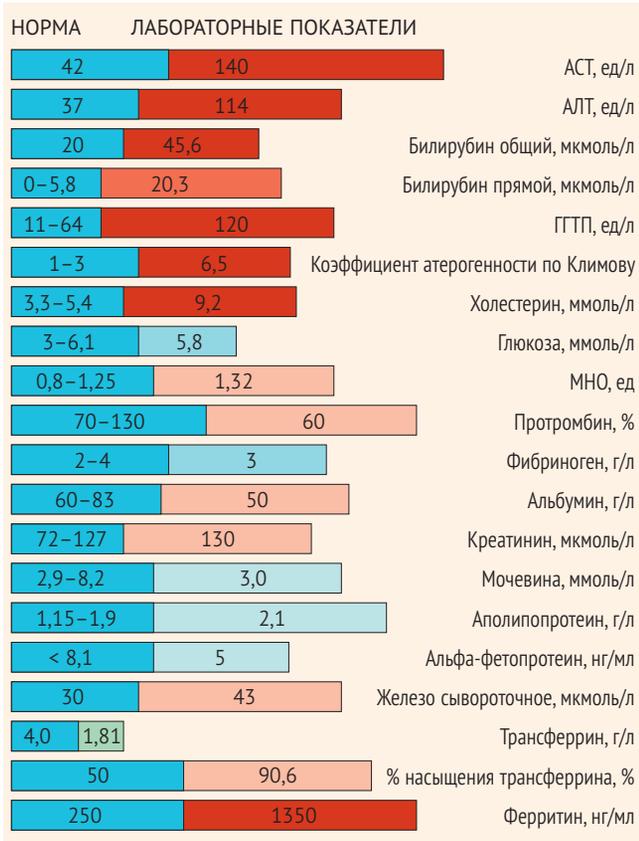
Колоноскопия: толстая кишка без патологии.

ЭКГ, эхокардиография: без патологии.

Проведена биопсия печени. В доставленном материале пунктат печени в виде 2-х столбиков ткани с 6 портальными трактами. Дольковое строение нарушено. Мостовидный некроз. Пограничная пластинка гепатоцита взломана. Перисинусоидальный и перицеллюлярный фиброз. Гепатоциты в состоянии выраженной гидропической дистрофии. Выявлены тельца Mallory. Большинство гепатоцитов с гранулами гемосидерина в цитоплазме, что особенно выражено в периферических отделах долек. Портальные тракты незначительно расширены, склерозированы. Амилоид не выявлен.

Заключение по биопсии: цирроз печени. Алкогольное поражение печени. Синдром перегрузки железа.

● **Рисунок 3.** Результаты лабораторно-инструментальных исследований (при поступлении пациента)  
 ● **Figure 3.** Results of laboratory and instrumental studies (at admission of the patient)



● **Рисунок 4.** Результаты лабораторных исследований (после лечения)  
 ● **Figure 4.** Results of laboratory studies (after treatment)



**Консультация психиатра-нарколога:** психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя: синдром зависимости (окончательный).

**Диагноз:** цирроз печени, класс А (5 баллов по Child-Pugh). Гепатоспленомегалия. Портальная гипертензия. Варикозно-расширенные вены пищевода ВРВП I–II по К.-J. Raquet. Эрозивный гастрит антрального отдела Нр. Печеночная энцефалопатия 0–1 ст. Синдром перегрузки железа. Индекс MELD – 16. Индекс Мэддрей (Maddrey score) – 16,47.

**Рекомендации по лечению**

Диета: стол 5а.

Адеметионин (Гептор) в/в 1200 мг/сут в течение 14 дней. В дальнейшем прием адеметионина (Гептора) в таблетированной форме 1200 мг/сут в течение 14 дней.

Пантопразол 40 мг 1 раз в сутки 4 недели.

При тревоге и бессоннице гидроксизин 12,5 мг в сутки.

Флеботомия 400 мл 1 раз в 7 дней до нормализации обмена железа (железо сывороточное, уровень ферритина, % насыщения трансферрина, железосвязывающая способность).

Исключить алкоголь и продукты питания, содержащие железо.

План мониторинга: через 2 недели контроль показателей печеночного спектра, общий анализ крови; через месяц контроль обмена железа (ферритин).

Наблюдение гастроэнтеролога-гепатолога и психиатра-нарколога 1 раз в 2 недели.

**Результаты лабораторных исследований (после лечения; рис. 4)**

На фоне проводимой терапии у пациента отмечено: коррекция психического статуса. Улучшение самочувствия. Уменьшение размеров печени и селезенки. Снижение: уровня общего билирубина и его фракций с 45 до 18 мкмоль/л, прямого билирубина – с 20,3 до 5,4 мкмоль/л, активности АЛТ, АСТ и ГГТП до нормы, уровня ферритина – до 820 нг/мл.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, применение адеметионина у пациентов с АБП уменьшает повреждение печени за счет предотвращения снижения уровня эндогенного SAMe и глутатиона. Целесообразно назначение адеметионина пациентам с компенсированным и субкомпенсированным циррозом и более легкими формами АБП. Лечение должно проводиться под контролем показателей печеночного профиля – от нескольких недель до нескольких месяцев. При длительном применении адеметионин улучшает жизненный прогноз больных с АБП. 

Поступила / Received: 05.03.2020  
 Поступила после рецензирования / Revised: 20.03.2020  
 Принята в печать / Accepted: 25.03.2020

## Список литературы

1. Yoon Y-H., Chen C.M. *Surveillance Report #105. Liver cirrhosis mortality in the United States: national, state, and regional trends, 2000–2013*. 2016. Available at: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance105/Cirr13.pdf>.
2. Stein E., Cruz-Lemini M., Altamirano J., Ndugga N., Couper D., Abroades J.G., Bataller R. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol*. 2016;65(5):998–1005. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.018.
3. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe – simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol*. 2016;64(4):957–967. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.006.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20–40. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
5. Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О., Луньков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):24–35. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35.
6. Chacko K.R., Reinus J. Spectrum of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):419–427. doi: 10.1016/j.cld.2016.02.002.
7. Torruellas C., French S.W., Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11684–11699. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11684.
8. Farooq M.O., Bataller R. Pathogenesis and Management of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis*. 2016;34(4):347–355. doi: 10.1159/000444545.
9. Flegel K., MacDonald N., Hebert P.C. Binge drinking: all too prevalent and hazardous. *Can Med Assoc J*. 2011;183(4):411. doi: 10.1503/cmaj.110029.
10. Shipman K.E. Clinical biochemistry: Metabolic and clinical aspects (3rd ed.) *Ann Clin Biochem*. 2015;52(2). doi: 10.1177/0004563214545705.
11. Kong L.Z., Chandimali N., Han Y.H., Lee D.H., Kim J.S., Kim S.U. et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2712. doi: 10.3390/ijms20112712.
12. Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17756–17772. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17756.
13. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1572–1585. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.002.
14. Keshavarzian A., Farhadi A., Forsyth C.B., Rangan J., Jakate S., Shaikh M. et al. Evidence that chronic alcohol exposure promotes intestinal oxidative stress, intestinal hyperpermeability and endotoxemia prior to development of alcoholic steatohepatitis in rats. *J Hepatol*. 2009;50(3):538–547. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.028.
15. Полунина Т.Е. Алкогольные поражения печени. *Фарматека*. 2019;26(2):106–114. doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.106-114.
16. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108–111. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
17. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175–194. doi: 10.1038/ajg.2017.469.
18. Thursz M., Gual A., Lackner C., Mathurin P., Moreno C., Sahr L. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):154–181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
19. Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., Bobashev G., Thomas K., Wines R. et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2014;311(18):1889–900. doi: 10.1001/jama.2014.3628.
20. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Vonghia L., Mirijello A. et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370(9603):1915–1922. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61814-5.
21. Leggio L., Lee M.R. Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am J Med*. 2017;130(2):124–134. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.004.
22. Ильченко Л.Ю. Отечественный препарат адеметионина: десять лет применения при алкогольной болезни печени. *Доктор.Ру*. 2015;12(113):14–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24373834>.
23. Louvet A., Naveau S., Abdelnour M., Ramond M.J., Diaz E., Fartoux L. et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007;45(6):1348–1354. doi: 10.1002/hep.21607.
24. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122124. doi: 10.1371/journal.pone.0122124.
25. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J., Caballeria L., Coll S., Caballero A. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30(6):1081–1089. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80263-3.
26. Gundermann K., Gundermann S., Drozdik M., Prasad M.V. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016. 2016(9):105–117. doi: 10.2147/CEG.S96362.
27. Мордасова В.И. Геитор в лечении алкогольной болезни печени. *ПМЖ*. 2010;13(8):824–830. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/boleznii\\_organov\\_pishchevareniya/Geitor\\_v\\_lechenii\\_alkogolnoy\\_boleznii\\_pecheni/](https://www.rmj.ru/articles/boleznii_organov_pishchevareniya/Geitor_v_lechenii_alkogolnoy_boleznii_pecheni/).
28. Colletti A., Garcia-Ruiz C., Miranda M., Ardite E., Mari M., Morales A. et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1541–1551. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70034-4.
29. Garica-Ruiz C., Morales A., Colletti A., Ballesta A., Rodes J., Kaplowitz N. et al. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Hepatology*. 1995;21(2):207–214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7806156>. 10.1002/hep.1840210133.
30. Подымова С.Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. *ПМЖ*. 2010;13(8):800–806. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/boleznii\\_organov\\_pishchevareniya/Ademetionin\\_farmakologicheskie\\_effekty\\_i\\_klinicheskoe\\_primenenie\\_preparata/](https://www.rmj.ru/articles/boleznii_organov_pishchevareniya/Ademetionin_farmakologicheskie_effekty_i_klinicheskoe_primenenie_preparata/).

## References

1. Yoon Y-H., Chen C.M. *Surveillance Report #105. Liver cirrhosis mortality in the United States: national, state, and regional trends, 2000–2013*. 2016. Available at: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance105/Cirr13.pdf>.
2. Stein E., Cruz-Lemini M., Altamirano J., Ndugga N., Couper D., Abroades J.G., Bataller R. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol*. 2016;65(5):998–1005. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.018.
3. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe – simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol*. 2016;64(4):957–967. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.006.
4. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Y.P., Lun'kov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
5. Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lyusina Y.O., Lun'kov V.D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):24–35. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35.
6. Chacko K.R., Reinus J. Spectrum of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):419–427. doi: 10.1016/j.cld.2016.02.002.
7. Torruellas C., French S.W., Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11684–11699. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11684.
8. Farooq M.O., Bataller R. Pathogenesis and Management of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis*. 2016;34(4):347–355. doi: 10.1159/000444545.
9. Flegel K., MacDonald N., Hebert P.C. Binge drinking: all too prevalent and hazardous. *Can Med Assoc J*. 2011;183(4):411. doi: 10.1503/cmaj.110029.
10. Shipman K.E. Clinical biochemistry: Metabolic and clinical aspects (3rd ed.) *Ann Clin Biochem*. 2015;52(2). doi: 10.1177/0004563214545705.
11. Kong L.Z., Chandimali N., Han Y.H., Lee D.H., Kim J.S., Kim S.U. et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2712. doi: 10.3390/ijms20112712.
12. Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17756–17772. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17756.

13. Keshavarzian A., Farhadi A., Forsyth C.B., Rangan J., Jakate S., Shaikh M. et al. Evidence that chronic alcohol exposure promotes intestinal oxidative stress, intestinal hyperpermeability and endotoxemia prior to development of alcoholic steatohepatitis in rats. *J Hepatol.* 2009;50(3):538–547. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.028.
14. Keshavarzian A., Farhadi A., Forsyth C.B., Rangan J., Jakate S., Shaikh M. et al. Evidence that chronic alcohol exposure promotes intestinal oxidative stress, intestinal hyperpermeability and endotoxemia prior to development of alcoholic steatohepatitis in rats. *J Hepatol.* 2009;50(3):538–547. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.028.
15. Polunina T.E. Alcoholic liver disease. *Farmateka = Pharmateka.* 2019;26(2):106–114. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2019.2.106-114.
16. Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014;86(4):108–111. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskiy-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
17. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175–194. doi: 10.1038/ajg.2017.469.
18. Thurs M., Gual A., Lackner C., Mathurin P., Moreno C., Sahr L. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology.* 2018;69(1):154–181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
19. Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., Bobashev G., Thomas K., Wines R. et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2014;311(18):1889–900. doi: 10.1001/jama.2014.3628.
20. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Vonghia L., Mirijello A. et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370(9603):1915–1922. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61814-5.
21. Leggio L., Lee M.R. Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am J Med.* 2017;130(2):124–134. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.004.
22. Ilchenko L.Yu. Russian Ademetionine Preparation: Ten-Year Experience of Using It in Alcoholic Liver Disease. *Doktor.Ru = Doctor.Ru.* 2015;12(113):14–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24373834>.
23. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0122124. doi: 10.1371/journal.pone.0122124.
24. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0122124. doi: 10.1371/journal.pone.0122124.
25. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J., Caballeria L., Coll S., Caballero A. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30(6):1081–1089. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3.
26. Gundermann K., Gundermann S., Drozdik M., Prasad M.V. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016. 2016(9):105–117. doi: 10.2147/CEG.S96362.
27. Mordasova V.I. Heptor in the treatment of alcoholic liver disease. *RMZH = RMJ.* 2010;(13):824–830. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Geptor\\_v\\_lechenii\\_alkogolnoy\\_bolezni\\_pecheni/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Geptor_v_lechenii_alkogolnoy_bolezni_pecheni/).
28. Collell A., Garcia-Ruiz C., Miranda M., Ardite E., Mari M., Morales A. et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1541–1551. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70034-4.
29. Garica-Ruiz C., Morales A., Colell A., Ballesta A., Rodes J., Kaplowitz N. et al. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Hepatology.* 1995;21(2):207–214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7806156>. 10.1002/hep.1840210133.
30. Podymova S.D. Ademetionine: pharmacological effects and clinical application of the drug. *RMZH = RMJ.* 2010;(13):800–806. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Ademetionin\\_farmakologicheskie\\_effekty\\_i\\_klinicheskoe\\_primenenie\\_preparata/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Ademetionin_farmakologicheskie_effekty_i_klinicheskoe_primenenie_preparata/).

#### Информация об авторе:

**Полунина Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: poluntan@mail.ru

#### Information about the author:

**Tatiana E. Polunina**, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: poluntan@mail.ru

# Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени

**М.В. Маевская**✉, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: mvmaevskaya@me.com

**М.С. Жаркова**, ORCID: 0000-0001-5939-1032, e-mail: zharkovamaria@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1

## Резюме

**Цель.** Показать роль высококонцентрированного человеческого альбумина в патогенезе цирроза печени и принципы его применения при декомпенсации заболевания.

**Основное содержание.** Альбумин имеет четкое место в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени. Структура и функции альбумина могут быть нарушены у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени, что коррелирует с тяжестью заболевания и может влиять на его исход. Без внутривенных трансфузий высококонцентрированного (20%-ного) человеческого альбумина добиться ответа на диуретическую терапию не представляется возможным. Трансфузии альбумина – обязательное условие возмещения удаленной асцитической жидкости при выполнении объемного парацентеза пациентам с напряженным асцитом. При спонтанном бактериальном перитоните больные нуждаются в трансфузиях альбумина, который потенцирует действие антибиотиков и предупреждает развитие других осложнений, таких как энцефалопатия, прогрессирующая печеночная недостаточность, нарушение функции почек. Комбинация «терлипрессин/альбумин» служит терапией первой линии у пациентов с гепаторенальным синдромом – острым повреждением почек (гепаторенальный синдром I типа по старой терминологии). Эта же комбинация эффективна в лечении другой формы почечной дисфункции – гепаторенального синдрома II типа по старой классификации, т.е. пациент с гепаторенальным синдромом не соответствует критериям острого повреждения почек. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного открытого в параллельных группах исследования Answer (human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis – Применение человеческого альбумина для лечения асцита у пациентов с циррозом печени), в котором показано, что длительное еженедельное применение человеческого альбумина способствует контролю над асцитом, снижает частоту инфекционных осложнений, эпизодов энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом. Это приводит к уменьшению частоты повторных госпитализаций, летальности, улучшению качества жизни, увеличению периода общей выживаемости.

**Заключение.** Ведение пациентов с циррозом печени в целом ряде ситуаций требует восполнения дефицита альбумина посредством его внутривенных вливаний, что позитивно влияет на жизненный прогноз пациентов, т.к. модифицирует течение болезни. Особое значение имеет применение высококонцентрированного (20%-ного) альбумина хорошего качества, поскольку при циррозе печени функциональные свойства собственного альбумина нарушены даже при его нормальной концентрации в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** человеческий высококонцентрированный альбумин, цирроз печени, декомпенсация, модификация течения болезни, осложнения цирроза печени

**Для цитирования:** Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. *Медицинский совет.* 2020;(5):62–69. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Role of human albumin in the management of liver cirrhosis

**Marina V. Maevskaya**✉, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: mvmaevskaya@me.com

**Maria S. Zharkova**, ORCID: 0000-0001-5939-1032, e-mail: zharkovamaria@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

**Aim.** To demonstrate the role of concentrated human albumin in cirrhotic patient management.

**The main content.** Albumin has a clear place in the clinical practice of cirrhotic patients managing. The structure and functions of albumin can be impaired in patients with acute and chronic liver failure, which correlates with the severity of the disease course and can affect its outcome. Intravenous transfusions of highly concentrated (20%) human albumin are necessary to achieve a response to diuretic therapy. Plasma volume expansion should be performed by albumin transfusing after removal of ascitic fluid during a large volume paracentesis in patients with tense ascites.

The administration of albumin is recommended in patients with spontaneous bacterial peritonitis; the aim: to potentiate the action of antibiotics and prevents the development of other complications, such as encephalopathy, progressive liver failure, impaired renal function. The combination of terlipressin with albumin is a first-line therapy in patients with hepatorenal syndrome-acute kidney injury (hepatorenal syndrome of type I according to the old terminology). The same combination is effective in treating another form of renal dysfunction - type II hepatorenal syndrome according to the old classification, i.e. a patient with hepatorenal

syndrome does not meet the criteria for acute kidney injury. Recently, the results of a multicenter randomized parallel-group study, Answer (human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis) were published, which showed that prolonged weekly use of human albumin contributes to control of ascites, reduces the incidence of infectious complications, episodes of encephalopathy in patients with decompensated cirrhosis. This leads to a decrease in the frequency of repeated hospitalizations, a decrease in mortality, an improvement in the quality of life, and an increase in the overall survival.

**Keywords:** human highly concentrated albumin, cirrhosis, decompensation, modification of the disease course, liver cirrhosis complications

**For citation:** Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(5):62–69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Альбумины – это простые, растворимые в воде белки, которые при гидролизе распадаются на аминокислоты и денатурируются при нагревании, среди них наиболее известен сывороточный альбумин. Альбумин, который содержится в сыворотке крови человека, называют человеческим сывороточным альбумином, он составляет более 60% от всех белков плазмы крови человека (плазма – это сыворотка, лишенная фибриногена). Альбумин – хорошо растворимый в воде мономерный, глобулярный, в значительной степени  $\alpha$ -спиральный белок, содержащий витки и удлиненные петли (рис. 1). Человеческий сывороточный альбумин кодируется геном ALB (альбумин), его предшественник – препоальбумин вырабатывается в печени и подвергается посттрансляционной модификации в аппарате Гольджи. Зрелый белок имеет 585 аминокислот и молекулярную массу 66,5 кДа.

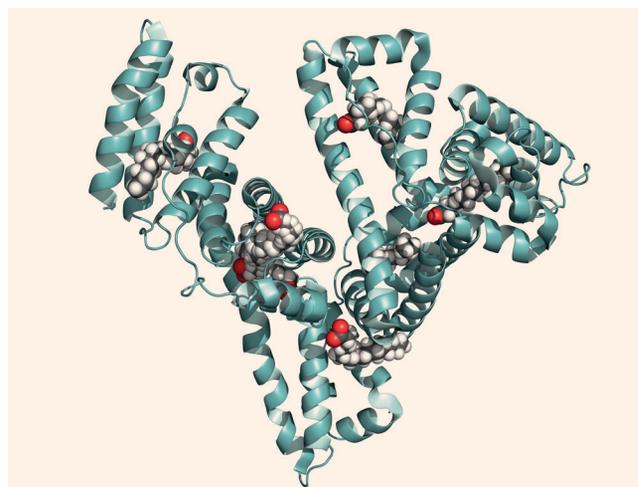
Общая площадь поверхности множества мелких молекул сывороточного альбумина очень велика, поэтому они особенно хорошо подходят для выполнения функции переносчиков многих транспортируемых кровью и плохо растворимых в воде веществ: билирубина (одна молекула альбумина может одновременно связать 25–50 молекул билирубина), уробилина, липидных гормонов, лекарственных соединений и т.д. [1]. Поскольку концентрация альбумина в крови высока (в диапазоне от 30 до 50 г/л), а размеры его молекулы невелики, этот белок на 80% определяет коллоидно-осмотическое давление плазмы. Помимо этого, человеческий сывороточный альбумин поддерживает метаболическую модификацию некоторых лигандов, делает потенциальные токсины безвредными, составляет большую часть антиоксидантного потенциала человеческой плазмы и обладает некоторыми ферментативными свойствами. Даже продукты распада человеческого сывороточного альбумина могут быть полезными, например его пептидные фрагменты, которые недавно были идентифицированы как эндогенный антагонист рецептора 4, связанного с G $\alpha$ -белком CXCR4 (CXCR4 – chemokine receptor type 4 – рецептор хемокинов, опосредует хемотаксис клеток) [1]. Человеческий сывороточный альбумин с успехом используется в лечении целого ряда патологических состояний и заболеваний, это гиповолемия, шок, респи-

раторный дистресс-синдром, острая и хроническая печеночная недостаточность и т.д.

При циррозе печени альбумин, как правило, снижен вследствие печеночной недостаточности, он же служит ее лабораторным маркером. Клинически дефицит альбумина проявляется отечно-асцитическим синдромом, в основе которого лежит портальная гипертензия в сочетании с низким онкотическим давлением крови. Ведение пациентов с циррозом печени в целом ряде ситуаций требует восполнения дефицита альбумина посредством его внутривенных вливаний, что жизненно необходимо, так как модифицирует течение болезни и позитивно влияет на жизненный прогноз пациентов. Без внутривенных трансфузий высококонцентрированного (20%-го) альбумина добиться ответа на диуретическую терапию не представляется возможным. Трансфузии альбумина – обязательное условие возмещения удаленной асцитической жидкости при выполнении объемного парацентеза пациентам с напряженным асцитом. В противном случае у них развиваются гемодинамические нарушения с угрозой для их жизни либо новые осложнения, такие как энцефалопатия, нарушение функции почек и т.д.

Принципиальное значение имеют неонкотические свойства альбумина, в частности его способность модулировать иммунный ответ на воспалительные стимулы.

- **Рисунок 1.** Молекула сывороточного альбумина
- **Figure 1.** Serum Albumin Molecule



Цирроз печени рассматривается в настоящее время как провоспалительное состояние, источником которого служит бактериальная транслокация на фоне избыточного бактериального роста в тонкой кишке и ее повышенной проницаемости в условиях застоя вследствие портальной гипертензии. Альбумин обладает способностью связывать липополисахарид, снижать концентрацию фактора некроза опухоли альфа, модулировать внутриклеточный окислительно-воспалительный потенциал, связывать простагландины [2, 3]. Клиническое значение этих свойств заключается в профилактике и лечении бактериальных инфекций, которым подвержены пациенты с циррозом печени.

Однако необходимо учитывать тот факт, что структура и функции альбумина могут быть нарушены у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени, что коррелирует с тяжестью заболевания и может влиять на его исход. Этот аспект изучался в работах Baldassarre M. и соавт. Было показано, что, помимо уровня сывороточного альбумина (обычно снижен при циррозе печени), большое значение имеет пропорция альбумина с сохраненными свойствами молекулы, он был назван нативным альбумином. Функциональные свойства этих двух форм альбумина (способность к связыванию различных субстанций и детоксицирующие качества) изучались у 319 больных с декомпенсированным циррозом печени и феноменом острой печеночной недостаточности на фоне хронической. Сравнение выполнялось с 18 амбулаторными пациентами с компенсированным циррозом печени. В результате исследования было показано, что нативный альбумин снижается при более тяжелом повреждении печени вне зависимости от динамики концентрации сывороточного альбумина ( $p < 0,001$ ), а его функциональные качества (связывание различных субстанций и детоксикация) коррелируют со значением шкалы MELD ( $p < 0,001$ ). Более того, регрессионный анализ Кокса показал, что именно нативный альбумин, а не сывороточный (обычно рутинно измеряемый у пациентов с циррозом печени в клинической практике) был независимым предиктором развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической и смертности в течение ближайших 90 дней (HR: 0,465; 95% CI 0,236–0,915;  $p = 0,027$ ) [4]. В настоящее время исследования в этой области продолжаются, изучаются окисленные формы альбумина, которые могут потенцировать воспалительный ответ и эндотелиальную дисфункцию. Активность молекулы альбумина определяется количеством свободных тиоловых групп, которые определяют ее антиоксидантную и связывающую активность. Некоторые производители альбумина располагают данными о высоком содержании свободных тиоловых групп в препаратах альбумина (например, альбумин человеческий, произведенный компанией «Октафарма»)<sup>1</sup>.

Клиническое значение терапии высококонцентрированным альбумином иллюстрирует работа Fernandez J. и

соавт., в которой оценивался эффект длительного (12 недель) лечения 20%-ным раствором альбумина в низкой (1 г/кг массы тела) и высокой дозе (1,5 г/кг массы тела) на гипоальбуминемии, сердечно-сосудистую дисфункцию, портальную гипертензию и системное воспаление у пациентов с декомпенсированным циррозом печени с/без бактериальных инфекций. Пациенты с бактериальными инфекциями (78 человек), помимо указанных доз альбумина, получали антибиотики и сравнивались с теми, кому лечение инфекций проводилось только антибиотиками без трансфузий альбумина. Длительное введение высокодозного альбумина (1,5 г/кг массы тела) ассоциировалось с нормализацией сывороточного альбумина, стабилизацией показателей системной циркуляции и функции левого желудочка, уменьшением значений провоспалительных цитокинов в плазме, таких как интерлейкин-6, гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор, антагонист рецептора интерлейкина-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста. Изменений в градиенте портального давления отмечено не было. В результате выполненного исследования авторы делают заключение о том, что лечение высокими дозами альбумина пациентов с декомпенсированным циррозом печени уменьшает системное воспаление и сердечно-сосудистую дисфункцию [3].

Таким образом, молекула альбумина, помимо онкотических свойств, выполняет большое количество биологических функций, актуальных при декомпенсированном циррозе печени: позитивно влияет на эндотелий, сократимость миокарда, уменьшает системное воспаление, стимулирует иммунный ответ.

Альбумин имеет четкое место в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени.

Асцит – одна из наиболее частых причин декомпенсации цирроза печени. В его основе лежит задержка натрия почками вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, а также уменьшение эффективного объема циркулирующей крови, что вторично по отношению к артериальной вазодилатации; свой вклад в патогенез асцита вносит нарушение функции почек вследствие системного воспаления и портальная гипертензия за счет увеличения объема внеклеточной жидкости. Появление асцита служит плохим фактором жизненного прогноза при циррозе печени с показателем смертности 40 и 50% в течение 1 и 2 лет соответственно [5, 6]. Отдельным показанием для назначения внутривенных трансфузий высококонцентрированного альбумина служит профилактика острого уменьшения эффективного объема циркулирующей крови, что развивается у пациентов после парацентеза как метода лечения напряженного асцита (или асцита III ст. по критериям ICA – Международной группы по изучению асцита). Это состояние называется циркуляторной дисфункцией вследствие объемного парацентеза, что клинически проявляется почечной недостаточностью, гипонатриемией, энцефалопатией с угрозой для жизни пациента. В метаанализе 17 исследований с общим числом 1 225 пациентов Bernardi M. и соавт. [7]

<sup>1</sup> Сертификат анализа – Альбумин человеческий, «Октафарма». Режим доступа: <https://yandex.ru/search/?text=5.+Сертификат+анализа+Альбумин+человеческий+Октафарма&lr=213>.

было показано, что трансфузии альбумина уменьшают частоту развития циркуляторной дисфункции и смертность пациентов после объемного парацентеза в сравнении с альтернативным лечением (вазоконстрикторы и искусственные коллоидные растворы, такие как декстран, гидроксипропилкрахмал, гипертонический раствор) [6]. Частота развития гипонатриемии также была достоверно ниже у пациентов, получавших альбумин (OR: 0,58; 95% CI, 0,39–0,87).

Согласно современным клиническим рекомендациям [5, 6], пациентам с циррозом печени после выполнения объемного парацентеза (более 5 л асцитической жидкости) показано внутривенное введение 20%-го альбумина из расчета 8 г на каждый литр удаленной асцитической жидкости [5]. При удалении менее 5 л асцитической жидкости риск развития циркуляторной дисфункции ниже, однако профилактическое введение 20%-го альбумина также приветствуется. Объемный парацентез выполняется пациентам с циррозом печени по поводу напряженно-го, а также рефрактерного асцита [5, 6, 8].

У пациентов с отеками и асцитом имеет место гиперволемиа, которая нередко сопровождается снижением сывороточного натрия. При его значениях 130 ммоль/л и ниже, как правило, требуется ограничение поступления в организм жидкости (1000 мл/сут) для формирования негативного водного баланса. Эта мера редко бывает достаточно эффективной. Введение альбумина может быть полезно таким пациентам, тем не менее требуются дополнительные исследования, поскольку уровень доказательности этой рекомендации низкий.

При неосложненном асците (т. е. при отсутствии инфицирования асцитической жидкости, без гепаторенального синдрома, без признаков рефрактерного асцита) альбумин применяется для лечения такого нежелательного явления диуретической терапии, как мышечные судороги. Внутривенные еженедельные трансфузии альбумина клинически значимо в сравнении с плацебо уменьшают судороги [9, 10].

Пациенты с циррозом печени подвержены бактериальным инфекциям вследствие нарушения функции печени, портальной гипертензии с синдромом избыточного бактериального роста, повышенной проницаемости кишечной стенки и бактериальной транслокации, иммунной дисфункции, а также генетических иммунных дефектов.

К типичным бактериальным инфекциям при циррозе печени относят спонтанный бактериальный перитонит (бактериальное инфицирование асцитической жидкости без интраабдоминального очага инфекции вследствие хирургического вмешательства). Распространенность этого осложнения составляет приблизительно 10% у внутригоспитальных пациентов и 1,5–3% у амбулаторных пациентов [5, 6, 11, 12]. Данная категория больных нуждается в трансфузиях альбумина, который потенцирует действие антибиотиков и предупреждает развитие других осложнений, таких как энцефалопатия, прогрессирующая печеночная недостаточность, нарушение функции почек. Альбумин вводится пациентам в следую-

щих дозах: 1,5 г/кг массы тела в течение первых трех дней с момента установления диагноза, далее по 1 г/кг массы тела [5, 6].

Другие бактериальные осложнения (неспонтанный бактериальный перитонит) включают инфекции мочевого тракта, пневмонию, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемию; они развиваются в 20–30% случаев у внутригоспитальных пациентов, летальность в течение 30 дней составляет 30%, в течение 12 месяцев – 63% [6, 13]. Этим пациентам проводится соответствующая антибиотикотерапия [14]. Раствор альбумина таким пациентам рутинно не назначается.

В целом как спонтанный бактериальный перитонит, так и другие бактериальные инфекции служат провоцирующим фактором для развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической.

При циррозе печени часто наблюдается дисфункция почек. Согласно современной терминологии выделяется ее основная форма – острое повреждение почек, которая, как правило, имеет преренальную природу. Для дифференциального диагноза острого повреждения почек с острым тубулярным некрозом предлагается использовать биологический маркер NGAL (нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин). Как только установлен диагноз острого повреждения почек, необходимо устранить все возможные провоцирующие факторы (применение вазодилаторов, диуретиков и бета-блокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, нефротоксичных веществ). В случае выявленной причины острого повреждения почек, в частности связанной с развитием инфекционных осложнений, пациентам вводится раствор 20%-го альбумина в дозе 1 г/кг массы тела (максимум 100 г альбумина в день) в течение 2 последовательных дней. Если острое повреждение почек развивается у пациентов с напряженным асцитом, то им необходимо выполнить объемный парацентез с внутривенным введением альбумина вне зависимости от количества удаленной асцитической жидкости [6]. Превышение рекомендованного уровня алюминия в препаратах альбумина может привести к повышению риска возникновения нарушений гемопоза, анемии и других состояний, связанных с токсичностью алюминия. В соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи к препаратам альбумина, концентрация алюминия в растворе должна быть  $\leq 200$  мкг/л<sup>2</sup>. Некоторые производители альбумина заявляют о следующем содержании алюминия в растворах альбумина. Например, альбумин человеческий, произведенный компанией «Октафарма», содержит следовые количества алюминия ( $< 15$  мкг/мл), что особенно важно при нарушении функции почек<sup>3</sup> [15].

Привычному практикующему врачу определение гепаторенального синдрома претерпело изменения, поскольку изменилась сама теория патогенеза цирроза печени, а именно: цирроз считается провоспалитель-

<sup>2</sup> European Pharmacopoeia. Monograph 0255. Human Albumin Solution. Режим доступа: <http://www.uspbpep.com/ep60/human%20albumin%20solution%200255e.pdf>.

<sup>3</sup> Там же.

ным состоянием, что, помимо гемодинамических нарушений, делает вклад в природу его осложнений. Теперь вместо ранее использовавшегося термина «гепаторенальный синдром I типа» (в его основе предполагались только гемодинамические нарушения) применяется термин «гепаторенальный синдром» – острое повреждение почек. Для его лечения используется комбинация вазоконстрикторов (преимущественно агониста вазопрессина терлипрессина) с 20%-ным альбумином. Согласно последним данным, комбинация «терлипрессин/альбумин» не только позитивно влияет на функцию почек, но и улучшает краткосрочный прогноз пациентов с декомпенсированным циррозом печени за счет антиоксидантных и противовоспалительных свойств альбумина и его способности повышать эффективную волемию и эффективный сердечный выброс. В свою очередь, вазоконстрикторы уменьшают периферическое сопротивление и улучшают перфузию почек [6, 16]. Таким образом, комбинация «терлипрессин/альбумин» служит терапией первой линии у пациентов с гепаторенальным синдромом – острым повреждением почек (гепаторенальный синдром I типа по старой терминологии). Терлипрессин вводится внутривенно как болюсно (начальная доза 1 мг каждые 4–6 часов), так и внутривенно капельно (начальная доза 2 мг/сут). Для профилактики побочных действий и уменьшения суточной дозы предпочтительна внутривенная капельная инфузия. При отсутствии эффекта (снижение уровня сывороточного креатинина менее 25% от его пикового значения в течение первых двух дней лечения) доза терлипрессина повышается ступенчато до максимального значения 12 мг/сут. 20%-ный раствор альбумина используется в средней суточной дозе 20–40 г. Помимо контроля над функцией почек, рекомендуется оценивать центральное венозное давление для профилактики перегрузки системной циркуляции объемом. Максимальный период лечения 14 дней в случае частичного ответа, что означает снижение уровня сывороточного креатинина > 50%, но его абсолютное значение персистирует на цифрах более 1,5 мг/дл. При достижении эффекта от применения данной комбинации и ее отмене возможны рецидивы. В такой ситуации данная схема применяется повторно [6, 17].

Эта же комбинация эффективна в лечении другой формы почечной дисфункции – гепаторенального синдрома II типа по старой классификации, т. е. пациент с гепаторенальным синдромом не соответствует критериям острого повреждения почек [6]. После успешного решения проблемы также возможен рецидив. Но в отличие от терапии гепаторенального синдрома – острого повреждения почек в данной ситуации повторное применение комбинации не рекомендуется из-за неопределенного влияния на долгосрочную выживаемость, а пациент, в свою очередь, рассматривается в качестве кандидата на пересадку печени [18, 19].

Профилактика всех типов почечной дисфункции основана на применении высококонцентрированного раствора альбумина всем пациентам, у кого развился

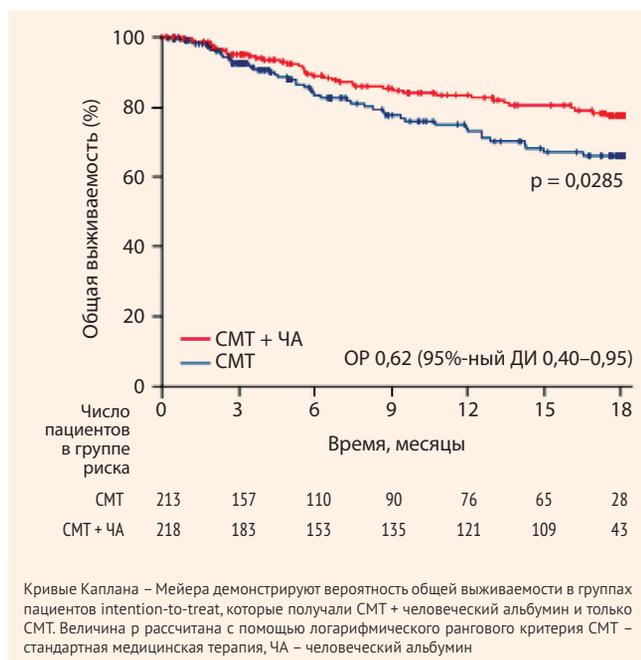
спонтанный бактериальный перитонит. Здесь также уместно говорить о профилактике спонтанного бактериального перитонита с применением, согласно показаниям, норфлоксацина. 20%-ный раствор альбумина вводится в дозе 1,5 г/кг массы тела в момент установления диагноза спонтанного бактериального перитонита, далее по 1 г/кг массы тела с третьего дня для предотвращения острого повреждения почек. Норфлоксацин назначается в дозе 400 мг/сут перорально для профилактики спонтанного бактериального перитонита в целях предотвращения острого повреждения почек [6].

При циррозе печени в среднем в 30% случаев наблюдается одно из наиболее тяжелых и жизнеугрожающих осложнений, которое носит название феномена «острая печеночная недостаточность на фоне хронической», что сопровождается 50%-ной смертностью. Это состояние разделяют с феноменом декомпенсации цирроза. Острая печеночная недостаточность на фоне хронической предполагает полиорганную недостаточность на фоне активации системного воспаления. Какого-либо специального лечения этого феномена не существует, ведение пациентов основано на терапии его проявлений и осложнений. К специфическим мерам можно условно отнести экстракорпоральную поддержку, в частности, альбуминовый диализ на системы MARS и фракционирование и адсорбцию плазмы на системе Prometheus. Обе эти системы элиминируют связанные с альбумином, а также другие субстанции, которые накапливаются при данном патологическом состоянии и вносят свой вклад в полиорганную недостаточность. Ни MARS, ни Prometheus не продемонстрировали определенного вклада в долгосрочную выживаемость пациентов и требуют дальнейших исследований [6].

Очень важен амбулаторный этап ведения пациента, именно от него зависит частота осложнений цирроза печени, риск его быстрой декомпенсации и повторных госпитализаций. Альбумин играет принципиальную роль в этом процессе. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного открытого в параллельных группах исследования Answer (human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis – Применение человеческого альбумина для лечения асцита у пациентов с циррозом печени), организованного в Италии в условиях реальной клинической практики. Это первое исследование с достаточной мощностью для оценки эффектов длительного применения человеческого альбумина у пациентов с циррозом печени и неосложненным асцитом.

Пациенты, получавшие терапию антагонистами альдостерона ( $\geq 200$  мг/сут) и фуросемидом ( $\geq 25$  мг/сут), были рандомизированы в две группы: те, кто получал стандартную медикаментозную терапию (СМТ) и СМТ в комбинации с раствором человеческого альбумина в дозе 40 г 2 раза в неделю в течение 2 недель, затем 40 г 1 раз в неделю продолжительностью в общей сложности до 18 месяцев. Исследование зарегистрировано на EudraCT, регистрационный номер 2008–00625–19, и на ClinicalTrials.gov, регистрационный номер NCT01288794,

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость  
● **Figure 2.** Overall survival



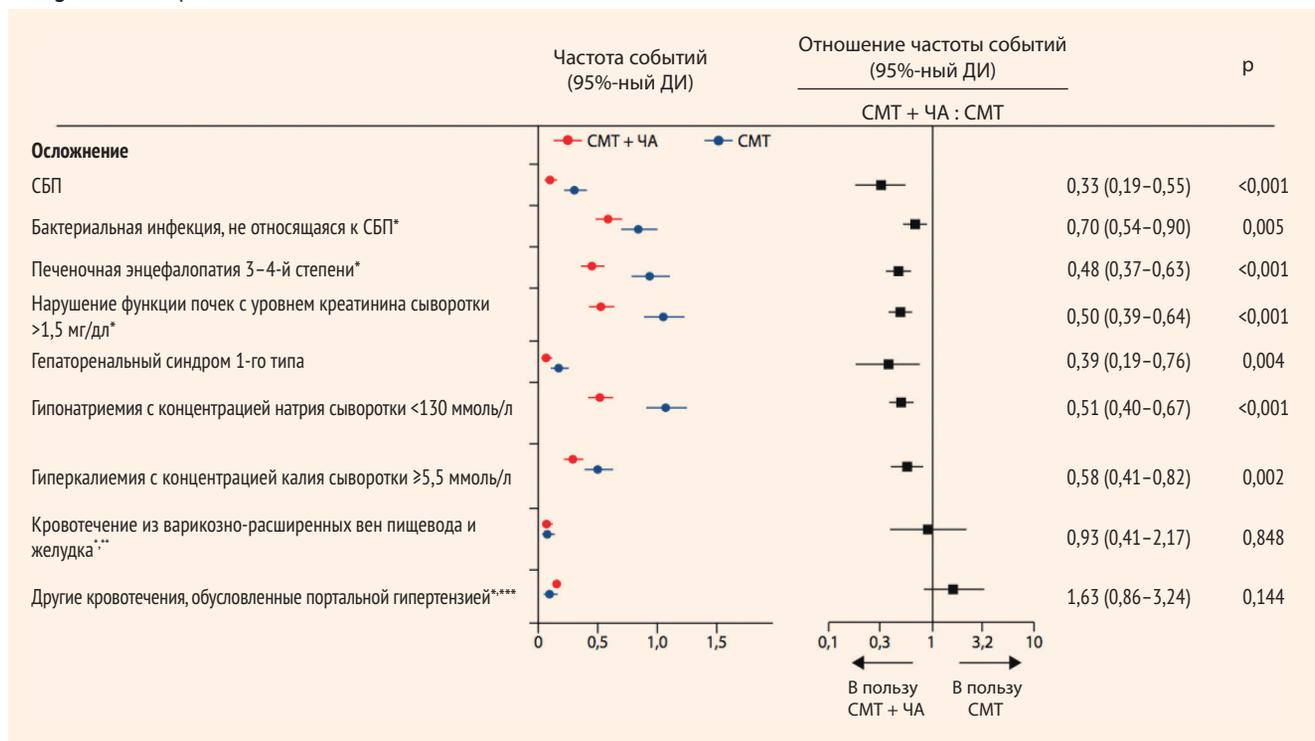
в него включено 440 пациентов. Основной критерий эффективности – летальность через 18 месяцев. В группе «CMT + человеческий альбумин» умерло 38 из 218 паци-

ентов, в группе только CMT – 46 из 213 человек. Через 18 месяцев общая выживаемость с использованием кривых Каплана – Мейера в группе «CMT + человеческий альбумин» статистически значимо превышала аналогичный показатель группы CMT (77% versus 66%;  $p = 0,028$ ), что сопровождалось снижением отношения риска летальности на 38% (0,62 [95%-ный ДИ 0,40–0,95]) (рис. 2). Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести, не связанные с заболеванием печени, были зарегистрированы у 46 (22%) пациентов группы CMT и у 49 (22%) участников группы «CMT + человеческий альбумин».

Длительное применение человеческого альбумина способствовало лучшему контролю над асцитом и предотвращало многие другие осложнения цирроза. Совокупная частота спонтанного бактериального перитонита, других бактериальных инфекций, нарушения функции почек, печеночной энцефалопатии 3-й или 4-й степени тяжести и потенциальных побочных эффектов применения диуретиков, таких как гипонатриемия и гиперкалиемия, уменьшилась на 30–67,5% у пациентов, получающих CMT + ЧА (рис. 3).

Длительное применение человеческого альбумина в целом характеризовалось хорошей переносимостью; в ходе исследования были зарегистрированы только три легкие аллергические реакции и два случая тяжелых побочных эффектов (сепсис), что привело к прекращению лечения в трех случаях. Анализ партий человеческого

● **Рисунок 3.** Осложнения цирроза печени  
● **Figure 3.** Complications of liver cirrhosis



Частота событий (слева), представленная как число событий на одного человека в год (линии соответствуют 95%-ному ДИ), осложнений цирроза у пациентов, распределенных в группы «CMT + ЧА» или «CMT». Отношение частоты событий (справа) – это отношение частоты событий для каждого осложнения в группе «CMT + ЧА» к частоте событий для аналогичного осложнения в группе «CMT» (CMT + ЧА:CMT). Отношение частоты событий с 95%-ным ДИ < 1 свидетельствует о значительном снижении в группе «CMT + ЧА».

СБП – спонтанный бактериальный перитонит; CMT – стандартная медикаментозная терапия; ЧА – человеческий альбумин.  
\* Осложнения, не включенные в оригинальный протокол исследования в качестве установленных протоколом вторичных конечных точек. \*\* В связи с разрывом варикозно-расширенных вен пищевода или желудка. \*\*\* В связи с застойной гастропатией или варикозно-расширенными венами прямой кишки.

альбумина в случаях сепсиса не выявил контаминации, что свидетельствовало об отсутствии взаимосвязи побочных эффектов с трансфузией альбумина. Более того, у одного пациента в развитии сепсиса играла роль ранее не диагностированная пневмония.

Таким образом, длительное еженедельное применение человеческого альбумина способствует контролю над асцитом, снижает частоту инфекционных осложнений, эпизодов энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом. Это приводит к уменьшению частоты повторных госпитализаций, уменьшению летальности, улучшению качества жизни, увеличению периода общей выживаемости. Данный вид терапии является экономически оправданным [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с циррозом печени в целом ряде ситуаций требует восполнения дефицита альбумина посредством его внутривенных вливаний, что позитивно влияет на жизненный прогноз пациентов, т. к. модифици-

рует течение болезни. Особое значение имеет применение высококонцентрированного (20%-го) альбумина хорошего качества, поскольку при циррозе печени функциональные свойства собственного альбумина нарушены даже при его нормальной концентрации в сыворотке крови. Молекула альбумина, помимо онкотических свойств, выполняет большое количество биологических функций, актуальных при циррозе печени: позитивно влияет на эндотелий, сократимость миокарда, уменьшает системное воспаление, стимулирует иммунный ответ. Международными рекомендациями определено четкое место трансфузий 20%-го человеческого альбумина в лечении асцита, нарушения функции почек, спонтанного бактериального перитонита. Согласно последним данным, длительное применение альбумина у пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе приводит к уменьшению летальности, улучшению качества жизни и увеличению общей выживаемости.



Поступила / Received: 25.02.2020  
Поступила после рецензирования / Revised: 11.03.2020  
Принята в печать / Accepted: 12.03.2020

## Список литературы / References

- Quinlan G.J., Martin G.S., Evans T.W. Albumin: Biochemical Properties and Therapeutic Potential. *Hepatology*. 2005;41(6):1211–1219. doi: 10.1002/hep.20720.
- Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272–1284. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004.
- Fernández J., Clària J., Amorós A., Aguilar F., Castro M., Casulleras M. et al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;157(1):149–162. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.021.
- Baldassarre M., Naldi M., Bartoletti M. et al. The residual native albumin predict albumin dysfunction and outcomes in hospitalized cirrhotic patients with acute decompensation and acute-on-chronic liver failure; *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(1):e41. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.114.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Fedosyina Y.A., Bessonova Y.N., Pirogova I.Y., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.). Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>.
- The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
- Bernardi M., Caraceni P., Navickis R.J., Wilkes M.M. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012;55(4):1172–1181. doi: 10.1002/hep.24786.
- Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L., Dudley F.J., Gentilini P., Laffy G., Reynolds T.B., Ring-Larsen H., Sholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164–176. doi: 10.1002/hep.510230122.
- Angeli P., Albino G., Carraro P., Pria M.D., Mercel C., Caregato R., De Bei E., Bortoluzzi A., Piebani M., Gatta A. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a casual relationship. *Hepatology*. 1966;23(2):264–273. doi: 10.1002/hep.510230211.
- Vidot H., Carey S., Allman-Farinelli M., Shackel N. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(3):221–232. doi: 10.1111/apt.12827.
- Ribeiro T.C., Chebli J.M., Kondo M., Gaburri P.D., Chebli L.A., Feldner A.C. Spontaneous bacterial peritonitis: How to deal with this life-threatening cirrhosis complication? *Theor Clin Risk Manag*. 2008;4(5):919–925. doi: 10.2147/tcrm.s2688.
- Căruntu F.A., Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006;15(1):51–56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680233>.
- Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., Maresio G. et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45(1):223–229. doi: 10.1002/hep.21443.
- Fernandez J., Tandon P., Mensa J., Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology*. 2016;63(6):2019–2031. doi: 10.1002/hep.28330.
- Шугалей И.В., Гарабаджи А.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы. *Экологическая химия*. 2012;21(3):172–186. Режим доступа: [https://chemjournals.thesa.ru/eco/a/ecol\\_172.pdf](https://chemjournals.thesa.ru/eco/a/ecol_172.pdf).
- Shugalei I.V., Garabadzhiu A.V., Ilyushin M.A., Sudarikov A.M. Some Aspects of Effect of Aluminium and Its Compounds on Living Organisms. *Ehkologicheskaya khimiya = Ecological Chemistry*. 2012;21(3):172–186. (In Russ.). Available at: [https://chemjournals.thesa.ru/eco/a/ecol\\_172.pdf](https://chemjournals.thesa.ru/eco/a/ecol_172.pdf).
- Glud L.L., Christensen K., Christensen E., Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(9):CD005162. doi: 10.1002/14651858.CD005162.pub3.
- Facciorusso A., Chandar A.K., Murad M.H., Prokop L.J., Muscatiello N., Kamath P.S., Singh S. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):94–102. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30157-1.
- Restuccia T., Ortega R., Guevara M., Gines P., Alessandria C., Ozdogan O. et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40(1):140–146. doi: 10.1016/j.jhep.2003.09.019.
- Rodriguez E., Henrique Pereira G., Solà E., Elia C., Barreto R., Pose E. et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl*. 2015;21(11):1347–1354. doi: 10.1002/lt.24210.
- Caraceni P., Riggio O., Angeli P., Alessandria C., Neri S., Foschi F.G. et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *The Lancet*. 2018;391(10138):2417–2429. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7.

---

**Информация об авторах:**

**Маевская Марина Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; e-mail: mvmaevskaya@me.com

**Жаркова Мария Сергеевна**, к.м.н., заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; e-mail: zharkovamaria@mail.ru

**Information about the authors:**

**Marina V. Maevskaya**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: mvmaevskaya@me.com

**Maria S. Zharkova**, Cand. of Sci. (Med.), Head of Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: zharkovamaria@mail.ru

# Возможности применения энтеросорбента в комбинированной терапии больных описторхозом с кожным синдромом

**В.В. Цуканов**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru  
**А.В. Васютин**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru  
**Ю.Л. Тонких**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru  
**Е.Г. Горчилова**<sup>2</sup>, e-mail: yourself.15@mail.ru  
**О.С. Ржавичева**<sup>2</sup>, e-mail: ros315@yandex.ru  
**А.Г. Борисов**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9026-2615, e-mail: 2410454@mail.ru

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г

<sup>2</sup> Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47

## Резюме

**Введение.** Заболевания печени и желчевыводящих путей являются значимой проблемой в клинике внутренних болезней. Описторхоз представляет собой одну из наиболее частых причин этой патологии и является одним из самых распространенных паразитозов в Российской Федерации. Клиническое течение этой патологии характеризуется высокой частотой аллергических и кожных симптомов. Лечение таких пациентов является большой проблемой.

**Цель.** Определить эффективность применения комплексной терапии с включением энтеросорбента (кремния диоксида коллоидного) у больных описторхозом с кожным синдромом.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 92 больных хроническим описторхозом, из них 38 пациентов были с кожным синдромом и 54 пациента без кожных проявлений. Диагностика описторхоза проводилась двумя методами: микроскопическое исследование дуоденальной желчи и копроовоскопия. Всем пациентам проводился клинический осмотр, развернутый и биохимический анализ крови, эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости и эластометрия печени с оценкой фиброза по системе METAVIR. Кожный синдром диагностировался на консультации врача-дерматолога. У 38 больных описторхозом с кожным синдромом после этиологического лечения была проведена восстановительная патогенетическая терапия в течение 6 недель, включавшая спазмолитик, препарат урсодезоксихолевой кислоты, десенсибилизирующий препарат и кремния диоксид коллоидный.

**Результаты.** У больных описторхозом с наличием кожного синдрома выраженность клинико-лабораторных проявлений являлась значительно более высокой, чем у лиц с паразитозом без кожного синдрома. Восстановительная патогенетическая терапия у больных описторхозом с включением в схему энтеросорбента позволила добиться значительного улучшения состояния пациентов.

**Заключение.** С нашей точки зрения, полученные результаты позволяют ставить вопрос об изменении стандартов терапии у больных описторхозом с кожным синдромом.

**Ключевые слова:** описторхоз, кожный синдром, комбинированная терапия, энтеросорбент, кремния диоксид коллоидный

**Финансирование проекта.** Проект «Иммунобиохимическая модель прогнозирования выраженности предраковых изменений в печени у больных хроническим описторхозом» проведен при поддержке Красноярского краевого фонда науки (код заявки: 2019051404996).

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Горчилова Е.Г., Ржавичева О.С., Борисов А.Г. Возможности применения энтеросорбента в комбинированной терапии больных описторхозом с кожным синдромом. *Медицинский совет.* 2020;(5):70–76. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-70-76.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Possibilities of application of enterosorbent in combined therapy of opistorchosis patients with skin syndrome

**Vladislav V. Tsukanov**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru  
**Aleksander V. Vasyutin**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru  
**Julia L. Tonkikh**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru  
**Ekaterina G. Gorchilova**<sup>2</sup>, e-mail: yourself.15@mail.ru  
**Olga S. Rzhavicheva**<sup>2</sup>, e-mail: ros315@yandex.ru  
**Alexandr G. Borisov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9026-2615, e-mail: 2410454@mail.ru

<sup>1</sup> Research Institute for Medical Problems in the North; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Clinical Hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk; 47, Lomonosova St., Krasnoyarsk, 660058, Russia

## Abstract

**Introduction.** Diseases of the liver and biliary tract are a significant problem in the clinic of internal diseases. Opistorchiasis is one of the most frequent causes of this pathology and is one of the most widespread parasitoses in the Russian Federation.

Clinical course of this pathology is characterized by high frequency of allergic and skin symptoms. Treatment of such patients is a big problem.

**Aim.** To determine the effectiveness of the use of complex therapy with the inclusion of enterosorbent in patients with opisthorchiasis with skin syndrome.

**Materials and methods.** The study involved 92 patients with chronic opisthorchiasis, of which 38 patients were with skin syndrome and 54 individuals without skin manifestations. Diagnosis of opisthorchiasis was carried out by two methods: microscopic examination of duodenal bile and coproscopy. All patients underwent clinical examination, a clinical and biochemical blood analysis, esophagogastroduodenoscopy, ultrasound of the abdominal organs and liver elastometry with fibrosis assessment using the METAVIR system. Skin syndrome was diagnosed by dermatologist. After etiological treatment, 38 patients with opisthorchiasis with skin syndrome underwent reconstructive pathogenetic therapy for 6 weeks, which included an antispasmodic, ursodeoxycholic acid, desensitizing drug, and enterosorbent.

**Results.** In patients with opisthorchiasis with a skin syndrome, the severity of clinical and laboratory manifestations was significantly higher than in individuals with parasitosis without skin syndrome. Reconstructive pathogenetic therapy of patients with opisthorchiasis with the inclusion of enterosorbent Polysorb has allowed to achieve a significant improvement in the condition of patients.

**Conclusion.** From our point of view, the results obtained make it possible to raise the question of changing the treatment standards for patients with opisthorchiasis with skin syndrome.

**Keywords:** opisthorchiasis, skin syndrome, combination therapy, enterosorbent, colloidal silicon dioxide

**Acknowledgments.** The project "Immuno-biochemical model for predicting the severity of precancerous changes in the liver in patients with chronic opisthorchiasis" was supported by the Krasnoyarsk Regional Fund of Science (application code: 2019051404996).

**For citation:** Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Ju.L., Gorchilova E.G., Rzhavicheva O.S., Borisov A.G. Possibilities of application of enterosorbent in combined therapy of opisthorchiasis patients with skin syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):70–76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-70-76.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени и желчевыводящих путей являются значимой проблемой в клинике внутренних болезней [1, 2]. *Opisthorchis felinus* представляет собой одну из наиболее частых причин этой патологии у жителей Российской Федерации [3]. В некоторых населенных пунктах в нижнем течении Иртыша и среднем течении Оби инвазированность *Opisthorchis felinus* у населения превышает 50% [4]. Клиническое течение описторхоза характеризуется высокой частотой аллергических и кожных симптомов. Обследование 732 детей школьного возраста в Томске выявило гельминтоз у 34,9% пациентов, атопические симптомы в виде экземы или риноконъюнктивита обнаруживались у 12,4% обследованных [5]. Авторы из Лаоса получили аналогичные результаты при обследовании 536 детей в возрасте 13–14 лет с инвазией *Opisthorchis viverrini* [6]. Лечение таких пациентов является серьезной проблемой.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Красноярск» и клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Всего обследовано 92 больных хроническим описторхозом, из них 38 пациентов (20 мужчин и 18 женщин, средний возраст  $35,7 \pm 3,9$  лет) были с кожным синдромом и 54 пациента (28 мужчин и 26 женщин, средний возраст  $36,5 \pm 4,1$  лет) без кожного синдрома.

Диагностика описторхоза проводилась двумя методами: микроскопическое исследование дуоденальной желчи и копроовоскопия. Всем пациентам проводился клинический осмотр, развернутый и биохимический анализ крови.

Развернутый анализ крови проводился с подсчетом лейкоцитарной формулы для уточнения наличия и определения степени эозинофилии, лейкоцитоза и повышения СОЭ. В биохимическом анализе крови определяли признаки нарушения синтетической, секреторной и детоксицирующей функций печени, наличие цитолитического, холестатического и мезенхимально-воспалительного печеночных синдромов. Всем пациентам проводились эзофагогастродуоденоскопия и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Эластометрия печени осуществлялась на ультразвуковых системах Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия). Оценка фиброза печени проводилась по системе METAVIR [7].

Диагностику диспепсии и синдрома раздраженного кишечника осуществляли в соответствии с рекомендациями Римских критериев IV [8, 9].

Кожный синдром диагностировался на консультации врача-дерматолога. У большинства пациентов наблюдались проявления аллергической крапивницы, характеризующиеся локальными немного приподнятыми высыпаниями бледно-розового цвета, сопровождающиеся зудом. У некоторых больных наблюдались проявления кольцевидной гранулемы или ксантоматозной сыпи.

Всем 92 больным хроническим описторхозом была проведена противопаразитарная терапия. Лечение включало 3 этапа: 1-й этап – подготовительный, 2-й – специфическая терапия празиквантелом и 3-й – восстановительная патогенетическая терапия.

Подготовительный этап длился 14 дней и включал в себя обеспечение должного оттока из желчевыводящих путей и протоков поджелудочной железы. Для регуляции моторики желчных путей и улучшения оттока желчи назначались спазмолитики и холекинетики.

● **Таблица 1.** Частота клинических симптомов у больных описторхозом в зависимости от наличия кожного синдрома  
 ● **Table 1.** Frequency of clinical symptoms in opisthorchiasis patients, depending on the presence of skin syndrome

Симптомы	Пациенты с описторхозом с кожным синдромом (n = 38)		Пациенты с описторхозом без кожного синдрома (n = 54)		ОШ (ДИ); P
	Абс.	%	Абс.	%	
Боли в правом подреберье	21	55,3	17	31,5	2,63 (1,13–6,15); =0,04
Диспепсия	17	44,7	12	22,2	2,77 (1,13–6,75); =0,04
Астено-вегетативный синдром	30	78,9	20	37,0	6,04 (2,37–15,40); <0,001
Кожный зуд	22	57,9	9	16,7	6,53 (2,54–16,80); <0,001
Язвенная болезнь	5	13,2	2	3,7	3,45 (0,73–16,35); =0,2
Синдром раздраженного кишечника	14	36,8	10	18,5	2,51 (0,98–6,39); =0,08

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

На втором этапе лечения назначался празиквантел в средней дозе 60 мг на 1 кг массы тела в 3 приема в течение дня после еды с интервалами между приемом 4–6 часов. Через 3–4 ч после приема последней дозы препарата проводился тюбаж для эвакуации описторхисов.

Восстановительная патогенетическая терапия продолжалась в течение 6 недель после этиологического лечения. 38 больных с кожным синдромом в течение этого времени получали тюбажи 1–2 раза в неделю; спазмолитик (мебеверин 0,2 г 2 раза в день) в течение 6 недель; препарат урсодезоксихолевой кислоты (из расчета 15 мг/кг веса в сутки) в течение 6 недель; десенсибилизирующий препарат (дезлоратадин 5 мг 1 раз в сутки) в течение 2 недель; энтеросорбент в суточной дозе 0,2 г/кг веса пациента в течение 6 недель. Доза энтеросорбента делилась на три равные части и принималась в три приема перорально в виде водной суспензии в течение дня. 54 пациента с описторхозом без кожного синдрома проводилась аналогичная терапия, но без десенсибилизирующего препарата. В контексте тематики публикации анализ клинико-лабораторной динамики выполнялся у больных описторхозом с кожным синдромом через 2 и 6 недель патогенетической терапии после этиотропного лечения. Завершили лечение после 6 недель патогенетической терапии 32 пациента с кожным синдромом.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводится на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов (ОШ) и

доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считается уровень значимости при  $p < 0,05$ .

Исследование проводилось с разрешения этического комитета НИИ медицинских проблем Севера. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Работа выполнена в рамках проекта «Иммунобиохимическая модель прогнозирования выраженности предраковых изменений в печени у больных хроническим описторхозом» при поддержке КГАУ «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» (код заявки: 2019051404996).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы сопоставили частоту клинических симптомов и результаты лабораторных и инструментальных исследований у больных описторхозом в зависимости от наличия кожного синдрома. Было выявлено, что у больных описторхозом с кожным синдромом частота болей в правом подреберье, диспепсии, астено-вегетативного синдрома, кожного зуда, эозинофилии крови, гипербилирубинемии, холестатического синдрома, холецистита, гепатомегалии, а также содержание иммуноглобулина E (IgE) являлись значительно более высокими, чем у лиц с паразитозом без кожного синдрома (табл. 1, 2).

Полученные данные представляются весьма логичными. Чем активнее воздействуют паразитарные антигены на организм, тем более выраженной является аллергиче-

● **Таблица 2.** Данные инструментальных и лабораторных исследований у больных описторхозом в зависимости от наличия кожного синдрома

● **Table 2.** Data from instrumental and laboratory tests in opisthorchiasis patients, depending on the presence of skin syndrome

	Пациенты с описторхозом с кожным синдромом (n = 38)		Пациенты с описторхозом без кожного синдрома (n = 54)		ОШ (ДИ); P
	Абс.	%	Абс.	%	
Эозинофилия крови (более 5%)	23	60,5	10	18,5	6,43 (2,54–16,27); <0,001
Гипербилирубинемия	14	36,8	6	11,1	4,42 (1,55–12,56); =0,007
Содержание IgE (МЕ)	304,2 ± 27,8		186,6 ± 17,7		<0,001
Холестатический синдром	15	39,5	7	13,0	4,18 (1,53–11,38); =0,007
Признаки холецистита	25	65,8	21	38,9	2,94 (1,25–6,91); =0,02
Гепатомегалия	21	55,3	7	13,0	7,78 (2,88–21,06); <0,001

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов и t-критерия Стьюдента.

ская реакция, проявляющаяся в том числе в развитии кожного синдрома. С другой стороны, массивное поступление описторхисов обуславливает выраженное поражение печени и желчевыводящих путей, сопровождающееся появлением клинической симптоматики. В этой связи можно полагать, что развитие кожного синдрома является маркером тяжести патологического процесса в организме, вызванного инвазией *Opisthorchis felinus*.

Мы обратили внимание на то, что у больных описторхозом часто диагностировался билиарный сладж. Эта патология определялась у 42,1% больных с кожным синдромом и у 24,1% больных без кожного синдрома ( $p = 0,1$ ). В этой связи мы сочли возможным обратить внимание практических врачей на основные принципы ведения пациентов с билиарным сладжем.

Термином «билиарный сладж» обозначается патологический процесс, при котором выявляется любой вариант неоднородности желчи в желчном пузыре, не дающей акустической тени, обнаруживаемый при УЗИ желчного пузыря. Билиарный сладж формируется в результате аномальной преципитации слизи, солей кальция, в том числе билирубината кальция и кристаллов холестерина [10, 11]. В настоящее время билиарный сладж рассматривается как патологический процесс, ассоциированный с повышением литогенности желчи и, согласно современной классификации желчно-каменной болезни, отнесенный к предкаменной стадии данного заболевания [12]. Среди пациентов с жалобами, характерными для билиарной патологии, частота обнаружения билиарного сладжа достигает 24–55%, при этом билиарный сладж чаще встречается у женщин [13]. В механизме формирования билиарного сладжа основная роль принадлежит четырем факторам: перенасыщению желчи холестерином, формированию ядра кристаллизации, нарушению функций желчного пузыря (сокращение, всасывание, секреция), нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот [14].

Основные направления в терапии билиарного сладжа сводятся к восстановлению нормальных реологических свойств желчи, нормализации моторной функции билиарной системы и двенадцатиперстной кишки [15, 16]. В этой связи пациентам показаны спазмолитики и урсодезоксихолевая кислота (УДХК) как единственный препарат с доказанным действием на основные звенья билиарного литогенеза [17].

Для терапии билиарного сладжа УДХК назначается в течение 6 месяцев в стандартных дозах (8–10 мг/кг веса в день) и позволяет добиться исчезновения сладжа у 80–90% пациентов [18]. Длительность курса лечения зависит от формы билиарного сладжа: самый короткий курс – около месяца – рекомендован в случае выявления сладжа в виде эховзвеси, при других формах сроки могут пролонгироваться до 12 месяцев [19].

Следует подчеркнуть, что эффект УДХК для лечения больных с билиарным сладжем хорошо изучен. В работе Ильченко А.А. отмечена положительная динамика в терапии сладжа у 75% пациентов при применении УДХК в суточной дозе 8–10 мг/кг в течение 3 месяцев [20]. Мехтиев С.Н и соавт. при лечении 110 пациентов препа-

ратами УДХК в сочетании с дюспаталином в течение года зарегистрировали эффективность терапии сладжа желчного пузыря в 85% случаев [17]. Саблин О.А. и соавт. лечили 40 пациентов с наличием билиарного сладжа в течение 1 месяца препаратом УДХК в дозе 250–500 мг/сутки (в зависимости от веса) однократно на ночь. Клиническая эффективность препарата УДХК при билиарном сладже составила 92,5% [19]. Минушкин О.Н. и соавт. наблюдали 60 больных с билиарным сладжем. В течение 8 недель авторы назначали УДХК в дозе 15 мг/кг веса в сутки и мебеверин в стандартной дозе. Через 8 недель билиарный сладж был полностью купирован у 65% больных, через 12 недель – у 85% пациентов [21].

Фиброз печени F3-F4 по METAVIR определялся у 18,4% больных описторхозом с кожным синдромом и у 11,1% лиц с описторхозом без кожного синдрома (ОШ = 1,78; ДИ 0,57–5,57;  $p = 0,5$ ). Следует подчеркнуть, что международное агентство по исследованию рака (IARC) с 1994 г. отнесло *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis viverrini* к первой группе канцерогенов [22]. В этой связи демонстрация значительной частоты выраженного фиброза печени в нашей работе имеет большое значение для возможной оценки инвазии *Opisthorchis felinus* в качестве предракового заболевания [3].

Мы проанализировали результаты комбинированной терапии больных с описторхозом с кожным синдромом. Следует подчеркнуть, что терапия включала подготовительный этап (лечение спазмолитиками и желчегонными в течение 14 дней), этиологическую терапию празиквантелом, после которой в течение 6 недель выполнялось лечение с использованием тюбажей, спазмолитика, десенсибилизирующего средства, препарата урсодезоксихолевой кислоты и энтеросорбента. Идея 6-недельной патогенетической терапии после дегельминтизации заключалась в том, что наш клинический опыт указывал на длительное сохранение клинических симптомов и кожного синдрома у многих пациентов после этиологической терапии.

В результате лечения мы обнаружили выраженную положительную динамику, которая сопровождалась снижением частоты болей в правом подреберье в 7,8 раза, астено-вегетативного синдрома в 4,2 раза, кожного синдрома в 8 раз, практической нормализацией содержания эозинофилов, билирубина, щелочной фосфатазы и IgE в крови (табл. 3, 4). Полученные результаты позволяют считать, что у пациентов с кожным синдромом *Opisthorchis felinus* активно влияют на развитие патологического процесса, который не прекращается непосредственно после этиологической терапии. Пациенты нуждаются в длительном комбинированном лечении в течение как минимум 6 недель после применения празиквантела для достижения выраженной клинико-лабораторной динамики.

Мы считаем целесообразным обратить внимание на использование в нашей схеме препарата кремния диоксида коллоидного. Он представляет собой неорганический, неселективный, полифункциональный энтеросорбент на основе высокодисперсного диоксида кремния ( $\text{SiO}_2$ ) с размерами частиц до 0,09 мкм. Кремния диоксид коллоидный обладает выраженными сорбционными и

● **Таблица 3.** Динамика частоты клинических симптомов у больных описторхозом с кожным синдромом в результате восстановительной патогенетической терапии

● **Table 3.** Dynamics of clinical symptoms frequency in patients with opisthorchiasis with skin syndrome as a result of restorative pathogenetic therapy

Симптомы		Пациенты с описторхозом с кожным синдромом			ОШ; ДИ; P <sub>1-2</sub>	ОШ; ДИ; P <sub>1-3</sub>	ОШ; ДИ; P <sub>2-3</sub>
		До терапии (n = 38)	2 недели патогенетической терапии (n = 38)	6 недель патогенетической терапии (n = 32)			
Боли в правом подреберье	Абс.	21	14	2	2,08; 0,84–5,13; =0,17	14,99; 3,57–62,98; <0,001	7,22; 1,70–30,59; =0,006
	%	55,3	36,8	6,3			
Диспепсия	Абс.	17	14	4	1,38; 0,56–3,40; =0,64	5,16; 1,59–16,74; =0,008	3,75; 1,14–12,29; =0,04
	%	44,7	36,8	12,5			
Кожный синдром	Абс.	38	27	4	32,20; 1,82–569,85; =0,001	487,67; 25,2–9426,2; <0,001	15,14; 4,52–50,75; <0,001
	%	100,0	71,1	12,5			
Астено-вегетативный синдром	Абс.	30	21	6	2,92; 1,09–7,84 =0,05	14,6; 4,65–46,03; <0,001	5,01; 1,73–14,53; =0,004
	%	78,9	55,2	18,8			
Кожный зуд	Абс.	22	14	2	2,30; 0,93–5,72; =0,11	16,64; 3,95–70,03; <0,001	7,22; 1,70–30,59; =0,006
	%	57,9	36,8	6,3			
Синдром раздраженного кишечника	Абс.	14	11	4	1,42; 0,55–3,65; =0,63	3,75; 1,14–12,29; =0,04	2,65; 0,79–8,87; =0,17
	%	36,8	28,9	12,5			

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

● **Таблица 4.** Динамика инструментальных и лабораторных данных у больных описторхозом с кожным синдромом в результате восстановительной патогенетической терапии

● **Table 4.** Dynamics of instrumental and laboratory data in patients with opisthorchiasis with skin syndrome as a result of restorative pathogenetic therapy

Симптомы		Пациенты с описторхозом с кожным синдромом			ОШ; ДИ; P <sub>1-2</sub>	ОШ; ДИ; P <sub>1-3</sub>	ОШ; ДИ; P <sub>2-3</sub>
		До терапии (n = 38)	2 недели патогенетической терапии (n = 38)	6 недель патогенетической терапии (n = 32)			
Эозинофилия крови (более 5%)	Абс.	23	15	1	2,30; 0,93–5,69; =0,11	31,84; 5,48–184,88 <0,001	13,85; 2,39–80,43; <0,001
	%	60,5	39,5	3,1			
Гипербилирубинемия	Абс.	14	10	2	1,61; 0,61–4,20; =0,46	7,22; 1,70–30,59; =0,006	4,49; 1,03–19,56; =0,06
	%	36,8	26,3	6,3			
Содержание IgE (МЕ)	M ± m	304,2 ± 27,8	266,2 ± 25,1	106,4 ± 9,5	=0,31	<0,001	<0,001
Холестатический синдром	Абс.	15	11	2	1,58; 0,62–4,04; =0,47	8,05; 1,91–33,97; =0,003	5,10; 1,18–22,00; =0,03
	%	39,5	28,9	6,3			
Признаки холецистита	Абс.	25	21	6	1,54; 0,62–3,83; =0,48	7,70; 2,61–22,73; <0,001	5,01; 1,73–14,53; =0,004
	%	65,8	55,2	18,8			
Гепатомегалия	Абс.	21	18	7	1,36; 0,56–3,32; =0,87	4,18; 1,49–11,70; =0,009	3,07; 1,10–8,58; =0,05
	%	55,3	47,4	21,9			

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов и t-критерия Стьюдента.

детоксикационными свойствами. В просвете пищеварительного тракта препарат связывает и выводит из организма эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы, патогенные бактерии и бактериальные токсины, антигены, пищевые аллергены, лекарствен-

ные препараты и яды, соли тяжелых металлов, радионуклиды, алкоголь. Следует обратить внимание, что удельная площадь сорбционной поверхности препарата превышает 300 м<sup>2</sup>/г. Для сравнения можно обратить внимание, что данный показатель составляет около 150 м<sup>2</sup>/г у

полиметилсилоксана полигидрата и около 100 м<sup>2</sup>/г у смектита диоктаэдрического. Энтеросорбент по структурно-сорбционным характеристикам относится к высокодисперсным порошкам, в то время как указанные два других препарата – к пористым сорбентам. Механизм действия энтеросорбента заключается в адсорбции, то есть концентрировании удаляемого вещества на поверхности сорбента, на границе раздела сред.

Показаниями к применению энтеросорбента являются острые и хронические интоксикации различного происхождения у взрослых и детей; острые кишечные инфекции любого генеза, включая пищевые токсикоинфекции, а также диарейный синдром неинфекционного происхождения, дисбактериоз (в составе комплексной терапии); гнойно-септические заболевания, сопровождающиеся выраженной интоксикацией; острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами, в т.ч. лекарственными препаратами и алкоголем, алкалоидами, солями тяжелых металлов; пищевая и лекарственная аллергия; гипербилирубинемия (вирусный гепатит и другие желтухи) и гиперазотемия (хроническая почечная недостаточность). Также препарат рекомендуется жителям экологически неблагоприятных регионов и

работникам вредных производств с целью профилактики интоксикации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных описторхозом с кожным синдромом непосредственно после этиологической терапии празиквантелом наблюдается развернутая клинико-лабораторная симптоматика заболевания. Комплексная терапия таких пациентов, включающая спазмолитик (мебеверин 0,2 г 2 раза в день в течение 6 недель), десенсибилизирующее средство (дезлоратадин 5 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель), препарат урсодезоксихолевой кислоты (из расчета 15 мг/кг веса в сутки в течение 6 недель) и энтеросорбент (в суточной дозе 0,2 г/кг веса пациента в течение 6 недель), позволила добиться значительного улучшения состояния пациентов. С нашей точки зрения, полученные результаты позволяют ставить вопрос об изменении стандартов терапии больных описторхозом с кожным синдромом.



Поступила / Received: 12.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 27.03.2020

Принята в печать / Accepted: 30.03.2020

## Список литературы

1. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2005;77(2):15–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9133822>.
2. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П., Манчук В.Т. Механизм нормолипидемии у северных народов. *Клиническая медицина*. 1999;77(2):38–39.
3. Цуканов В., Горчилова Е., Васютин А., Тонких Ю., Ржавичева О. Современные принципы ведения больных с описторхозом. *Врач*. 2019;(12). doi: 10.29296/25877305-2019-12-07.
4. Мординов В.А., Фурман Д.П. «Обская болезнь» – недооцененная опасность. *Наука в России*. 2013;195(3):15–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20297276>.
5. Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M., Fedotova M.M., Achterberg R.A., Verweij J.J. et al. Opisthorchis felinus negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation study. *Allergy*. 2017;72(7):1096–1104. doi: 10.1111/all.13120.
6. Phathamavong O., Ali M., Phengsavanh A., Xaysomphou D., Odajima H., Nishima S., Kuroiwa C. Prevalence and potential risk factors of rhinitis and atopic eczema among schoolchildren in Vientiane capital, Lao PDR: ISAAC questionnaire. *Biosci Trends*. 2008;2(5):193–199. Available at: <http://www.biosciencetrends.com/getabstract.php?vol=2&issue=5&spage=193>.
7. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349(9055):825–832. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07642-8.
8. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
9. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
10. Hill P.A., Harris R.D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients. *J Ultrasound Med*. 2016;35(3):605–610. doi: 10.7863/jultra.15.05026.
11. Ko C.W., Schulte S.J., Lee S.P. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile by the gallbladder mucosa. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(7):672–678. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00369-1.
12. Ильченко А.А. Классификация желчно-каменной болезни. *Терапевтический архив*. 2004;76(2):75–78. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/29800>.
13. Ko C.W., Sekijima J.H., Lee S.P. Biliary sludge. *Ann Intern Med*. 1999;130(4 Pt 1):301–311. doi: 10.7326/0003-4819-130-4-199902160-00016.
14. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клинические аспекты билиарного сладжа. *Consilium medicum*. 2007;9(7):13–17. Режим доступа: [http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/07\\_07/13.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/07_07/13.shtml).
15. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Солюянова И.П., Рушева Т.Б. Современные подходы к терапии пациентов с билиарным сладжем: как подобрать оптимальную схему? *Медицинский алфавит*. 2019;1(6):5–12. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-5-12.
16. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Рекомендации по ведению больных с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди. *Медицинский совет*. 2017;(11):100–103. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-100-103.
17. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. *Лечащий врач*. 2007;(6):24–28. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/06/4535299/>
18. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(2):7–20. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i2.7.
19. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Ледовская А.А. *Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты*. СПб.; 2013. 34 с. Режим доступа: <https://vrachirf.ru/storage/78/c7/cf/a1/93/ed/b6/4651-c00602-e6ac74.pdf>.
20. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика и лечение. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;(2):18–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22472097>.
21. Мишушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженнова Е.В. Билиарный сладж: решенные и нерешенные вопросы. *Медицинский совет*. 2018;(14):90–96. doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-90-96.
22. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F. et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321–322. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8.

## References

1. Tsukanov V.V., Seliverstova E.V., Dogadin S.A. Lipid composition of blood serum and bile in biliary diseases in patients with diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2005;77(2):15–18. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9133822>.
2. Tsukanov V.V., Tonkikh J.L., Bronnikova E.P., Manchuk V.T. The mechanism of normolipidemia in northern peoples. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine*. 1999;77(2):38–39. (In Russ.)
3. Tsukanov V., Gorchilova E., Vasyutin A., Tonkikh J., Rzhavicheva O. Current principles of management in patients with opisthorchiasis. *Vrach (The Doctor)*. 2019;(12). (In Russ.) doi: 10.29296/25877305-2019-12-07.
4. Mordvinov V.A., Furman D.P. "Ob disease, – an underestimated danger. *Nauka v Rossii = Science in Russia*. 2013;195(3):15–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20297276>.

5. Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M., Fedotova M.M., Achterberg R.A., Verweij J.J. et al. Opisthorchis felineus negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation study. *Allergy*. 2017;72(7):1096–1104. doi: 10.1111/all.13120.
6. Phathamavong O., Ali M., Phengsavanh A., Xaysomphou D., Odajima H., Nishima S., Kuroiwa C. Prevalence and potential risk factors of rhinitis and atopic eczema among schoolchildren in Vientiane capital, Lao PDR: ISAAC questionnaire. *Biosci Trends*. 2008;2(5):193–199. Available at: <http://www.biosciencetrends.com/getabstract.php?vol=2&issue=5&page=193>.
7. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349(9055):825–832. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07642-8.
8. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
9. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
10. Hill P.A., Harris R.D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients. *J Ultrasound Med*. 2016;35(3):605–610. doi: 10.7863/ultra.15.05026.
11. Ko C.W., Schulte S.J., Lee S.P. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile by the gallbladder mucosa. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(7):672–678. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00369-1.
12. Ilchenko A.A. Classification of cholelithiasis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2004;76(2):75–78. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/29800>.
13. Ko C.W., Sekijima J.H., Lee S.P. Biliary sludge. *Ann Intern Med*. 1999;130(4 Pt 1):301–311. doi: 10.7326/0003-4819-130-4-199902160-00016.
14. Ilchenko A.A., Delyukina O.V. Clinical aspects of biliary sludge. *Consilium Medicum*. 2007;9(7):13–17. (In Russ.) Available at: [http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/07\\_07/13.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/07_07/13.shtml).
15. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Soluyanov I.P., Rusheva T.B. Modern approaches to treatment of patients with biliary sludge: how to choose optimal scheme? *Meditsinskiy al'favit = Medical Alphabet*. 2019;1(6):5–12. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-5-12.
16. Tsukanov V.V., Tonkikh Y.L., Vasyutin A.V. Recommendations for the management of patients with functional disorders of the gall bladder and sphincter of Oddi. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(11):100–103. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-100-103.
17. Mekhtiyev S.N., Grinevich V.B., Kravchuk YU.A., Bogdanov R.N. Biliary sludge: unresolved issues. *Lechashchiy vrach = Attending doctor*. 2007;(6):24–28. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2007/06/4535299/>.
18. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(2):7–20. doi: 10.4292/wjpt.v3.i2.7.
19. Sablin O.A., Ilchishina T.A., Ledovskaya A.A. *Diseases of the gallbladder: possibilities of treatment with ursodeoxycholic acid drugs Methodical manual*. Saint Petersburg; 2013, 34 p. (In Russ.) Available at: <https://vrachirf.ru/storage/78/c7/cf/a1/93/ed/b6/4651-c00602-e6ac74.pdf>.
20. Ilchenko A.A. Biliary sludge: causes of formation, diagnosis and treatment. *Gastroenterologiya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum = Gastroenterology. Consilium Medicum supplement*. 2012;(2):18–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22472097>.
21. Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhenova E.V. Biliary sludge: solved and unresolved issues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(14):90–96. doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-90-96.
22. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F. et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321–322. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8.

### Информация об авторах:

**Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; Researcher ID: E-6638-201; e-mail: [gastro@imprn.ru](mailto:gastro@imprn.ru)

**Васютин Александр Викторович**, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; Researcher ID: E-6657-2015; e-mail: [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

**Тонких Юлия Леонгардовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; Researcher ID: S-5608-2016; e-mail: [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

**Горчилова Екатерина Германовна**, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Красноярск»; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47; e-mail: [yourself.15@mail.ru](mailto:yourself.15@mail.ru)

**Ржавичева Ольга Сергеевна**, к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Красноярск»; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47; e-mail: [ros315@yandex.ru](mailto:ros315@yandex.ru)

**Борисов Александр Геннадьевич**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; Researcher ID: S-5081-2016; e-mail: [2410454@mail.ru](mailto:2410454@mail.ru)

### Information about the authors:

**Vladislav V. Tsukanov**, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, The Federal State Budget Scientific Institution, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision «Research Institute for Medical Problems in the North» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: E-6638-201; e-mail: [gastro@imprn.ru](mailto:gastro@imprn.ru)

**Aleksander V. Vasyutin**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, The Federal State Budget Scientific Institution, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision «Research Institute for Medical Problems in the North» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: E-6657-2015; e-mail: [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

**Julia L. Tonkikh**, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, The Federal State Budget Scientific Institution, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision «Research Institute for Medical Problems in the North» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: S-5608-2016; e-mail: [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

**Ekaterina G. Gorchilova**, gastroenterologist of the Department of Gastroenterology, Private Healthcare Institution «Clinical Hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk; 47, Lomonosova St., Krasnoyarsk, 660058, Russia; e-mail: [yourself.15@mail.ru](mailto:yourself.15@mail.ru)

**Olga S. Rzhavicheva**, Cand. of Sci. (Med.), head of the Department of Gastroenterology, Private Healthcare Institution «Clinical Hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk; 47, Lomonosova St., Krasnoyarsk, 660058, Russia; e-mail: [ros315@yandex.ru](mailto:ros315@yandex.ru)

**Alexandr G. Borisov**, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, The Federal State Budget Scientific Institution, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision «Research Institute for Medical Problems in the North» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: S-5081-2016; e-mail: [2410454@mail.ru](mailto:2410454@mail.ru)

# Урсодеоксихолевая кислота и неожиданные сферы ее применения

**А.Р. Рейзис**, e-mail: bobandara@mail.ru

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34

## Резюме

**Введение.** Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) пришла в современную медицину в 1970-е гг. как потенциальный растворитель мелких желчных камней. Но уже в 1980-е гг. появились клинические исследования, показывающие улучшение биохимических показателей при использовании УДХК при других заболеваниях печени. Эти работы положили начало повсеместному активному изучению клинических возможностей и разнообразных терапевтических эффектов УДХК при различных заболеваниях, в том числе и за пределами печени. Сегодня во всем мире препараты УДХК являются пожизненной основой лечения первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Она показана при всех видах гепатитов: инфекционных, токсических, лекарственно-индуцированных, аутоиммунных и др. Можно констатировать, что история изучения и внедрения препаратов УДХК в медицину – это история расширения сфер ее применения, которое продолжается по сей день. Цель обзора – представить результаты применения препаратов УДХК за пределами традиционного круга холестатических заболеваний печени, причины и возможности использования их в других областях медицины.

**Основные положения.** Показано, что УДХК, исходно предназначенная для лечения холестатических заболеваний печени, обладает наряду с известными антиоксидантным, антифибротическим и иммуномодулирующим эффектами доказанным основополагающим апоптоз-регулирующим действием. Это позволяет ей иметь в качестве возможной терапевтической мишени целый ряд внепеченочных заболеваний, таких как поражения ЖКТ (ВЗК, клостридиозы, лучевые и лекарственные поражения кишечника и др.), заболевания сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные болезни (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, БАС), прионные заболевания (куру, Крейтцфельда – Якоба) и ряд других.

**Заключение.** По современным воззрениям УДХК может рассматриваться как уникальный препарат универсального цитопротекторного действия, расширение терапевтических возможностей которого перспективно и подлежит дальнейшему многостороннему изучению.

**Ключевые слова:** урсодеоксихолевая кислота, механизмы действия, апоптоз, терапевтические эффекты, новые области применения

**Для цитирования:** Рейзис А.Р. Урсодеоксихолевая кислота и неожиданные сферы ее применения. *Медицинский совет*. 2020;(5):77–85. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-77-85.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Ursodeoxycholic acid and its unexpected application areas

**Ara R. Reyzis**, e-mail: bobandara@mail.ru

Central Research Institute of Epidemiology; 34, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

## Abstract

**Introduction.** Ursodeoxycholic acid (UDCA) came into modern medicine in the 1970s as a potential solvent for small gallstones. But as early as the 1980s, there were clinical studies to improve biochemical indices when using UDCA in other liver diseases. These studies initiated a worldwide active study of the clinical possibilities and various therapeutic effects of UDCA in various diseases, including those beyond the liver. Today, worldwide, UDCA drugs are the lifelong basis for the treatment of primary sclerosing cholangitis (PSC). It is indicated for all types of hepatitis: infectious, toxic, drug-induced, autoimmune and others. It can be stated that the history of study and introduction of UDCA drugs in medicine is the history of the expansion of its application areas, which continues to this day. The purpose of the review is to present the results of the use of UDCA drugs outside the traditional circle of cholestatic liver diseases, the causes and possibilities of their use in other areas of medicine.

**Main principles.** It has been shown that UDCA, originally designed for the treatment of cholestatic liver diseases, along with the known antioxidant, antifibrotic and immunomodulatory effects has a proven fundamental apoptosis regulatory effect. This allows it to have as a possible therapeutic target a whole range of extrahepatic diseases, such as gastrointestinal lesions (IBD, clostridiosis, radiation and medical intestinal lesions, etc.), diseases of the cardiovascular system, neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, ALS), prion diseases (Kuru, Creutzfeldt-Jakob disease) and a number of others.

**Conclusion.** According to modern views, UDCA can be considered as a unique drug of universal cytoprotective action, the expansion of its therapeutic possibilities is promising and is subject to further multilateral study.

**Keywords:** ursodeoxycholic acid, mechanisms of action, apoptosis, therapeutic effects, new application areas

**For citation:** Reyzis A.R. Ursodeoxycholic acid and its unexpected application areas. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):77–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-77-85.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильный стереоизомер хенодезоксихолевой кислоты и единственная нетоксичная из желчных кислот – является составной частью желчи медведя («урсос» – медведь) и используется в медицине более 3000 лет (китайская медицина, индийские веды, Авиценна и др.).

В качестве химически очищенного медицинского препарата орального применения УДХК пришла в современную медицину в 70-е гг. прошлого столетия как потенциальный растворитель мелких желчных камней. Но уже в 1980-е гг. появились клинические исследования, говорящие об улучшении биохимических показателей при использовании УДХК при других заболеваниях печени. Эти работы положили начало повсеместному активному изучению клинических возможностей и разнообразных терапевтических эффектов УДХК, которое продолжается по сей день.

Традиционно и широко препараты УДХК выступают в современной медицине в качестве основных, применяемых при заболеваниях печени. Будучи практически нетоксичным препаратом, не имеющим возрастных ограничений, УДХК востребована как патогенетическое средство при всех холестатических заболеваниях печени (за исключением внепеченочной обтурации), в частности является во всем мире пожизненной основой лечения первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Она показана при всех видах гепатитов: инфекционных, токсических, лекарственно-индуцированных, аутоиммунных и др. И сегодня можно констатировать, что история изучения и внедрения препаратов УДХК в медицину – это история расширения сфер ее применения.

Цель обзора – представить результаты применения препаратов УДХК за пределами традиционного круга холестатических заболеваний печени, причины и возможности использования их в необычных, новых областях современной медицины.

## УДХК – УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР

Клинический успех УДХК опирается на широкий спектр механизмов действия этой кислоты (антихолестатический, литолитический, гепатопротекторный, гипохолестеринемический, антиоксидантный, антифибротический и иммуномодулирующий). Все они важны и хорошо доказаны. Но основополагающим и выдвигающим УДХК в число уникальных препаратов универсального цитопротективного действия является сравнительно недавно выявленная и активно изучаемая способность регуляции апоптоза [1–12].

Апоптоз (медленная запрограммированная смерть клетки), его «сбой» – это фундаментальная основа большинства патологических состояний всех клеток организма, включая и механизм старения. Удержание уровня апоптоза в нормальных биологических пределах – одна из важнейших констант, обеспечивающих противостояние этим состояниям: резкий подъем ускоряет гибель

клетки, а снижение способствует бесконтрольному опухолевому росту. Нами еще в начале 2000-х гг. на примере вирусных гепатитов (А, В, С) и лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) было показано [6–12], что нарушения апоптоза в ответ на неблагоприятное воздействие (токсическое, инфекционное, обменное, физическое, например лучевое и др.) могут быть непредсказуемо разнонаправленными, как в сторону повышения, так и снижения. При этом УДХК продемонстрировала способность не просто повышать или уменьшать, но истинно регулировать, а именно – нормализовать уровень апоптоза в обоих случаях, что было достоверно сопряжено с клинико-лабораторным улучшением.

Эти данные подтверждены целым рядом других исследователей. Так, в 2013 г. Barrasa [4] утверждал, что желчные кислоты играют очень важную роль в организме человека. Помимо участия в усвоении пищевых жиров, они имеют большое значение в поддержании гомеостаза, в частности регуляции апоптоза, поддерживая баланс между процессами гибели и обновления клеток. В этой экспериментальной работе показано, что УДХК, являясь гидрофильной регулирующей апоптоз субстанцией, демонстрирует, по определению авторов, «двойное поведение»: обладая как антиапоптотическим, так и проапоптотическим действием, она нормализует этот важнейший механизм жизни и смерти клетки. Авторы одной из последних работ в этом направлении Yu H., Fu Q.R., Huang Z.J., Lin J.Y. (2019) [5] также считают, что «одной из важнейших и самых молодых с точки зрения изучения проблем является чрезвычайно интересное амбивалентное регулирующее действие УДХК на универсальный механизм гибели клетки, каким является апоптоз». В их работе анализ с помощью проточной цитометрии показал, что УДХК может вызвать уменьшение митохондриального мембранного потенциала и увеличение уровней активных форм кислорода (АФК) в клетках M14.

Аналогичные результаты регулирующего действия на апоптоз УДХК на различных экспериментальных моделях приводят другие авторы [2, 3]. На сегодняшний день имеется уже множество клинических исследований, подтверждающих на практике это положение.

Кроме регулирующего влияния на апоптоз, при рассмотрении проблемы расширения терапевтического использования УДХК имеет значение ее влияние на иммунные процессы и фиброгенез [13–15]. Так, в работе [13] авторы изучали антиаллергические эффекты УДХК, в частности влияние на состояние тучных клеток. Исследования показали, что *in vitro* УДХК существенно уменьшает выделение гистамина тучными клетками, параллельно снижая интенсивность пролиферации и фиброобразования, что может служить дополнительным механизмом ее благоприятного действия не только при ПСХ, но и при других заболеваниях, связанных с активацией тучных клеток. В последние годы все чаще обсуждается вопрос о благоприятном действии УДХК (Урсосан и др.) на иммунопатологические процессы, в частности

уменьшение аутоиммунных реакций при различных патологических состояниях. Предложен, например, пригодный в ряде случаев (выявление в начальном периоде, противопоказания к применению кортикостероидов и др.) альтернативный метод лечения аутоиммунного гепатита (АИГ), позволяющий добиться успеха без сопряженных с классическим лечением (кортикостероиды) тяжелых побочных эффектов: А.Р. Рейзис 2011–2013 гг. [16, 17]. В работе Ruutu T., Juvonen E., Remberger M. (2013) [18] препараты УДХК продемонстрировали защитное действие в отношении реакции «трансплантат против хозяина» при трансплантации печени. А в исследованиях [14, 15] показана способность УДХК противостоять фиброгенезу.

Сочетание этих качеств делает УДХК универсальным цитопротектором и составляет основу попыток использовать их за пределами собственно заболеваний печени. Еще в 2015 г. Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. [19] провели обзор исследований, в котором утверждали, что как антиапоптотический агент УДХК может быть полезна не только при холестатических заболеваниях печени, при которых она давно и успешно применяется, но и при поражениях сердца, головного и спинного мозга и ряде других патологических состояний, связанных с апоптозом. По мнению авторов, растущее число доклинических и клинических исследований позволяют утверждать, что широкий круг заболеваний в человеческом организме являются потенциальными терапевтическими мишенями для УДХК. Дальнейшее развитие событий подтвердило и продолжает подтверждать эту мысль.

## НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

**УДХК и заболевания ЖКТ.** Вначале внимание клиницистов и исследователей привлекли возможности использования УДХК при необычных болезнях печени и «по соседству», по ходу ЖКТ.

Из сравнительно редких заболеваний самой печени в последние годы внимание привлекает поликистоз [2, 3, 20–23]. Поликистозные заболевания печени (ПЗП) – группа генетических наследственных холангиопатий, характеризующихся развитием и прогрессирующим ростом кистозных образований в печени. Лечение этих состояний, до настоящего времени основывающееся на хирургических вмешательствах, демонстрирует слабый и кратковременный эффект. В последние годы большим шагом вперед явилось обнаружение желчных кислот в содержимом кист, исследованном у пациентов, и накопление цитотоксических желчных кислот в кистах на животных (крысы) моделях. Эти данные указывали на роль желчных кислот в патогенезе развития и прогрессирования подобных заболеваний. В этой связи в качестве потенциального терапевтического средства стала рассматриваться УДХК, способная ингибировать токсичные желчные кислоты и их цитотоксическое действие.

В экспериментальных исследованиях на крысах удалось показать, что УДХК уменьшает рост кистозных

холангиоцитов крыс, а у пациентов с поликистозом печени улучшает симптомы и течение заболевания. Было показано, что УДХК понижает концентрацию цитотоксических желчных кислот, купируя зависимую от них повышенную пролиферацию кистозных холангиоцитов. Авторы приходят к выводу о важной роли желчных кислот в патогенезе поликистозных заболеваний печени и постулируют потенциальную терапевтическую ценность использования препаратов УДХК для лечения этих заболеваний.

Близко к этому примыкают проблемы профилактики и лечения осложнений медицинских вмешательств, таких как парентеральное питание и бариатрическая хирургия. В последние годы в связи с распространением бариатрических операций на желудке, предпринимаемых по поводу ожирения, возникла и обратила на себя внимание проблема возникновения в качестве послеоперационного осложнения камней в желчных протоках. Известно, что быстрая потеря веса связана с высокой заболеваемостью желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Бариатрические операции на желудке, направленные на быстрое, «механическое» похудание, нередко демонстрируют послеоперационное камнеобразование в желчном пузыре в качестве своей обратной стороны. Необходимость предотвращения такого осложнения породила поиск препаратов, способных выполнить эту задачу.

Чтобы оценить возможную роль препаратов УДХК в решении этой проблемы, группой исследователей принят систематический поиск в PUBMED, COCHRAN и SCOPUS. Суммарное число включенных в обзор пациентов – 1355 человек. Во всех исследованиях продемонстрирован достоверно более низкий уровень образования камней у оперированных пациентов, принимавших препараты УДХК, по сравнению с больными, не получавшими препарата. Более того, превентивный эффект в отношении камнеобразования в желчных протоках после операций на желудке у больных с ожирением прямо пропорционально соотносился с дозой УДХК и длительностью ее приема после оперативного вмешательства. Работы самого последнего времени продолжают подтверждать и углублять эти данные [24, 25]. Авторы с высокой достоверностью продемонстрировали, что 6-месячное использование УДХК является эффективной профилактикой, снижающей образование камней в желчном пузыре после бариатрической операции.

Явление холестаза, связанного с парэнтеральным питанием, хорошо известно. Особенно часто оно встречается и имеет большое значение у недоношенных детей, получающих парэнтеральное питание (ПП) длительно. В специальном клиническом исследовании авторы задались целью изучить возможности использования УДХК при долгосрочном ПП недоношенных новорожденных детей [26]. Исследование носило ретроспективный контролируемый характер. Обработаны данные 56 детей с низкой массой тела (1500 г), получавшие и не получавшие УДХК на фоне ПП. В результате у детей, получавших УДХК, холестаз наступал существенно

позже (через 39 дней против 25 дней в контрольной группе). Продолжительность холестаза при этом также существенно снизилась, а его проявления были значительно менее выражены. Авторы делают вывод об успешном применении препаратов УДХК при ПП у новорожденных как в плане снижения уровня холестаза, так и сроков его развития и общей продолжительности. Аналогичные данные получены в работе [27] на большем материале. Автор настоящего обзора имела опыт успешного лечения с помощью УДХК холестаза, сопряженного с парентеральным питанием, у младенца весом 640 г.

Здесь же может быть рассмотрено явление остеопороза, причинно связанного с затяжным холестазом. Остеопороз как результат сниженного остеогенеза – это хорошо известное и тяжелое осложнение хронического холестаза. Агрессивная литохолевая желчная кислота и билирубин, уровень которых резко повышается при длительном холестазе, оказывают неблагоприятное действие на метаболизм остеобластов, являющихся основой остеогенеза.

Авторы [28] предположили, что нетоксичная УДХК, снижающая уровень билирубина и замещающая собой литохолевую кислоту (ЛХК), в состоянии нейтрализовать их повреждающие эффекты в отношении остеобластов. В экспериментальной работе, выполненной на человеческих остеобластах и клеточной линии остеогенной саркомы, исследователи оценивали состояние этих клеток (жизнеспособность, степень минерализации, дифференцировки и др.) при воздействии на них УДХК в различных концентрациях, литохолевой кислоты (ЛХК), билирубина и сыворотки больных холестазом. Авторы получили поразительные результаты. УДХК в обычных дозах, в отличие от ЛХК, не уменьшала выживаемость остеобласта. Более того, УДХК (100 мМ) нейтрализовала вредные воздействия билирубина (50 мМ) и сыворотки желтушных пациентов в отношении выживаемости изучаемых клеток. УДХК (100 мМ) значительно (на 23%) увеличивала клеточную дифференцировку и на 35% – минерализацию остеобластов, культивируемых с сывороткой больных холестатическими заболеваниями.

На основании полученных данных авторы утверждают, что УДХК, стимулируя дифференцировку и минерализацию остеобласта и нейтрализуя неблагоприятное воздействие на них ЛХК, билирубина и сыворотки пациентов с холестазом, может быть эффективной в отношении остеопороза у этих больных.

В отношении поражений ЖКТ попытки использовать УДХК дополнительно обусловлены важнейшей ролью желчных кислот (ЖК) в работе ЖКТ, в частности регулирующим действием УДХК на секрецию кишечника [4, 29] и процессы апоптоза в нем. В последние годы активно изучается и показано благоприятное влияние УДХК на состав кишечной микробиоты, в частности на *Cl. difficile*, состояние кишечного барьера и его восстановление в случае повреждения [30]. Так, в работе 2018 г. [30] авторы изучили это на модели экспериментальной травмы

тканей кишечника *in vitro* и *in vivo*. Проведенные исследования показали, что *in vitro* в культуре ткани воздействие УДХК стимулирует миграцию эпителиальных клеток кишечника, а *in vivo* защищает кишечный барьер от LPS-индуцированного повреждения, параллельно стимулируя миграцию эпителия кишки и способствуя ее заживлению.

Тяжелые рецидивирующие псевдомембранозные колиты, связанные с *Cl. difficile*, все чаще встречаются в практике врачей во всех областях медицины, где применяются антибиотики. В специальной работе Webb B.I., Brunner A., Lewis I., Ford C.D., Lopansri B.K. [31] сообщают о «спасительной терапии» препаратами УДХК у 16 пациентов, страдающих тяжелой рецидивирующей формой клостридиозной инфекции с высоким риском частого рецидивирования. В работе продемонстрировано, что применение УДХК, замещающей и ингибирующей действие токсичных желчных кислот, оказывает существенное благоприятное влияние на течение заболевания, сводя частоту возникновения рецидивов инфекции к очень низкому уровню (12,5%). Исследователи полагают на основании этих наблюдений, что препараты УДХК могут рассматриваться как перспективные в плане использования для лечения рецидивирующей клостридиозной инфекции и предотвращения ее рецидивов. Аналогичные данные по успешному лечению с помощью УДХК клостридиозного илеита, дивертикулита подвздошной кишки и других отделов кишечника приводятся в специальном исследовании [32].

С широким распространением химиотерапии опухолей (ХТ) врачи все чаще сталкиваются с таким ее осложнением, как кишечный мукозит (КМ), представляющий собой воспаление и изъязвление слизистой оболочки кишечника. УДХК, известная как препарат, способствующий стабилизации клеточных мембран, действующий как антиоксидант, ингибитор апоптоза и оказывающий благодаря этому общее цитопротективное действие, в экспериментальной работе изучена на способность защищать кишечник от КМ. Анализ проведенного эксперимента показал, что введение УДХК в дозах 10 и 100 мг/кг/сут достоверно снижает потерю массы тела, уровень изученных воспалительных цитокинов и предотвращает повреждение ворсинок кишечника, связанное с токсическим воздействием. Авторы делают вывод, что препараты УДХК могут быть использованы в качестве защитного средства против КМ, вызываемого ХТ [33].

Еще более эффективно использование УДХК для предотвращения малигнизации. Канцеропревенция как результат длительного лечения препаратами УДХК хронических заболеваний ЖКТ на всем его протяжении от кишечника (ВЗК) до ГЭРБ, пищевода Барретта и полости рта (меланома) подробно представлена в недавно опубликованном специальном обзоре [34].

Здесь же мы остановимся на использовании УДХК при заболеваниях и состояниях, существенно удаленных от печени и ЖКТ.

## УДХК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Неожиданной областью применения УДХК становится кардиология. Так, в работе [35] авторы констатируют, что в последние годы все чаще появляются сообщения о внепеченочном действии препаратов УДХК, в частности о защитном влиянии молекулы УДХК на поврежденный гипоксией миокард. Однако механизмы этого эффекта остаются недостаточно изученными.

В описываемой работе исследователи выделяли кардиомиоциты от новорожденных крыс. Состояние гипоксии вызывали воздействием на них хлорида кобальта, при этом часть клеток обрабатывали УДХК. В ходе эксперимента измеряли степень гипоксии, используя в качестве ее маркеров активацию белка HIF-1 $\alpha$  и уровень белка p53.

Авторам удалось продемонстрировать, что УДХК способна ингибировать активацию обоих белков, сопряженных с экспериментально вызываемой гипоксией. Полученные данные подтверждают защитное действие, производимое УДХК на кардиомиоциты, находящиеся в состоянии гипоксии, и раскрывают один из механизмов этого защитного эффекта.

Данные этой экспериментальной работы еще раз показывают, что УДХК как универсальный цитопротектор применима не только при печеночной и гастроэнтерологической патологии. Благоприятное действие УДХК при заболеваниях миокарда, хронической сердечной недостаточности и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы подтверждается и рядом недавних клинических работ [36, 37]. Полученные результаты могут лечь в основу терапевтического использования препаратов УДХК в кардиологии.

**УДХК в неврологии.** Очень важной и возможно перспективной областью применения препаратов УДХК могут стать нейродегенеративные заболевания головного и спинного мозга, с которыми медицина сегодня сталкивается все чаще, но не имеет удовлетворительных средств ни борьбы, ни профилактики. В течение последних лет растет число экспериментальных и клинических работ в направлении использования УДХК в этой области медицины [1, 19, 38–41].

В этих работах УДХК рассматривается в качестве претендента на препарат, способный модифицировать состояние нервных клеток человека, в частности дофаминергических клеток, уменьшая нейротоксичность, в связи с признанным антиапоптотическим и противовоспалительным действием. Так, Abdelkader et al. в 2016 г. [1] в модели болезни Паркинсона у крыс продемонстрировали, что УДХК заметно улучшает производство и приостанавливает снижение дофамина в полосатом теле, благоприятно влияя на функции митохондрий. На это указывает повышение АТФ, падение уровня фактора некроза опухолей, снижение активности каспазы 8, 9 и 3, что свидетельствует о подавлении экспериментально вызванного апоптоза в нервных клетках крыс, как внутреннего, так и внешнего его пути. Исследователи показали способность УДХК повышать синтез дофамина и регулировать митохондри-

альные функции, что может оказаться благоприятным для течения болезни Паркинсона.

Эти данные переключаются с работой [40], где исследователи приходят к убеждению, что УДХК является универсальным цитопротектором, способным защитить не только собственно печеночные клетки и холангиоциты, но и многие другие клетки организма. Связано это с обнаруженным сравнительно недавно нормализующим действием препаратов УДХК на всеобщий механизм программированной гибели любой живой клетки, носящий название «апоптоз». Как указывалось выше, этот процесс лежит в основе многих тяжелых хронических заболеваний. В их числе – группа нейродегенеративных болезней, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера и др. В своей экспериментальной работе авторы предприняли попытку исследовать возможное воздействие УДХК на клетки головного мозга пациентов с этой патологией. Изучали уровень внутриклеточного аденозин 5'-трифосфата (АТФ), степень потребления кислорода, активность отдельных комплексов дыхательной цепи митохондрий и их морфологию при воздействии на клетки УДХК и без него.

Авторы показали, что УДХК существенно улучшает и функции, и морфологию митохондрий, оказывая также благотворное влияние на функционирование дофаминергических нейронов. Исследователи, исходя из полученных результатов, считают, что УДХК может рассматриваться как перспективный нейропротектор, и предполагают ее возможное использование для клинических испытаний в лечении болезней Паркинсона, а также Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний этого типа.

В последние годы все чаще появляются исследования, в которых демонстрируется способность желчных кислот, в частности УДХК, оказывать нейропротекторное действие при ряде заболеваний, связанных с нарушением сворачивания белков – шаперонов. Среди этих заболеваний (болезнь Паркинсона, Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз) особое место занимают близкие по патогенезу, но инфекционные заболевания, называемые прионными. Прионы – это белки с аномальной трехмерной структурой, являющие собой особый класс инфекционных агентов без нуклеиновых кислот. Используя функции живых клеток, они способны «сворачивать» в аномальные структуры нормально уложенные прионные белки. При этом запускается цепная реакция, ведущая к образованию амилоидов. Заболевания, вызываемые прионами, такие как куру, болезнь Крейтцфельда – Якоба и др., в настоящее время не излечимы.

Авторы сделали попытку изучить возможности УДХК при прионных заболеваниях на моделях культур клеток мозга мышей, остро и хронически инфицированных прионами [41]. В работе удалось показать, что в присутствии УДХК существенно снижается преобразование прионных белков в аномальные в культуре прион-инфицированных срезов мозжечка. УДХК обеспечивала уменьшение астроцитоза и более длительное выживание инфицированных мышей. Таким образом, исследователи продемонстриро-

вали в эксперименте, что УДХК может играть благоприятную терапевтическую роль при прионных заболеваниях, действуя как на конверсию прионных белков, так и нейропротективно. Эти данные, по мнению авторов, тем более важны, что УДХК – препарат, принимаемый внутрь и при этом проникающий через гемато-энцефалический барьер. В США УДХК считается перспективным препаратом для лечения прионных заболеваний. Работы в этом направлении продолжают.

Опубликованы даже работы о благоприятном влиянии УДХК, способствующем восстановлению спинного мозга при его травме [39], а также при дегенеративных заболеваниях сетчатки глаза [42].

Авторы напоминают, что УДХК в последние годы продемонстрировала и все чаще демонстрирует благоприятное антиапоптотическое, противовоспалительное и антиоксидантное действие на различных моделях, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях. Однако мало что известно о сигнальных путях и молекулярных механизмах, посредством которых эта желчная кислота действует как нейропротектор в клинических условиях.

В представленной работе авторы рассматривают данные, подтверждающие потенциальную терапевтическую роль желчных кислот при заболеваниях сетчатки, а также механизмы и пути, определяющие цитопротективное действие желчных кислот, в частности связь энтерогепатической циркуляции и центральной нервной системы, в том числе и сетчатки, являющейся ее частью. Поскольку вторичные желчные кислоты вырабатываются и тесно связаны с метаболизмом микробиоты, желчные кислоты могут быть важным звеном, обеспечивающим нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях. По мнению авторов, эти механизмы способны объяснить благоприятное действие вторичных желчных кислот, в частности УДХК, при заболеваниях сетчатки.

**УДХК и углеводный обмен.** Особой главой в изучении различных эффектов клинического применения УДХК в самое последнее время стало ее общее метаболическое действие, в частности влияние на углеводный обмен [43, 44]. В систематическом обзоре и метаанализе клинических испытаний влияния [41] на гликемические маркеры [44], отмечая, что это действие изучено мало, авторы провели детальный метаанализ влияния УДХК на углеводный обмен (гликемические параметры) по всем

базам данных мировой медицинской литературы вплоть до 16.04.2018.

При систематическом обзоре удалось выявить семь исследований, посвященных этому вопросу и отвечающих обязательным критериям современной доказательной медицины. Результаты этих семи исследований продемонстрировали с высокой степенью доказательности независимое положительное влияние УДХК на углеводный обмен, в частности на гомеостаз глюкозы. Так, выявлено значительное снижение уровня глюкозы натощак после курса терапии УДХК ( $p = 0,034$ ). Зафиксировано также снижение уровня гликированного гемоглобина ( $p = 0,042$ ) и, что особенно примечательно, нормализация уровня инсулина в сыворотке крови ( $p = 0,025$ ).

Авторы делают вывод о многостороннем благоприятном воздействии препаратов УДХК на обмен глюкозы в организме и указывают на целесообразность использования УДХК при сахарном диабете как 1-го, так и 2-го типов в качестве дополнительной мишени, поскольку для обоих этих заболеваний характерно вторичное поражение печени, являющееся прямым показанием к применению УДХК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более чем столетняя история изучения и применения препаратов УДХК демонстрирует широкие возможности их благоприятного действия не только при традиционном лечении холестатических заболеваний печени.

Благодаря обнаруженному в последние годы апоптоз-регулирующему, апоптоз-нормализующему действию, УДХК может рассматриваться как универсальный цитопротектор, способный оказывать терапевтическое воздействие на клетки и других органов и систем. В настоящее время это показано для большого круга заболеваний желудочно-кишечного тракта, нервной и сердечно-сосудистой систем и др.

Рассмотренные разносторонние общебиологические, метаболические, органные и внеорганные эффекты препаратов УДХК создают новые неожиданные, но многообещающие терапевтические мишени и все более широкие возможности их клинического использования. Исследование этого удивительного соединения продолжается.



Поступила / Received: 02.04.2020  
Поступила после рецензирования / Revised: 20.04.2020  
Принята в печать / Accepted: 22.04.2020

## Список литературы

1. Abdelkader N.F., Safar M.M., Salem H.A. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Apoptotic Cascade in the Rotenone Model of Parkinson's Disease: Modulation of Mitochondrial Perturbations. *Mol Neurobiol.* 2016;53(2):810–817. doi: 10.1007/s12035-014-9043-8.
2. Pang L., Zhao X., Liu W., Zhang W., Yang M., Li G.L. et al. Anticancer Effect of Ursodeoxycholic Acid in Human Oral Squamous Carcinoma HSI-3 Cells through the Caspases. *Nutrients.* 2015;7(5):3200–3218. doi: 10.3390/nu7053200.
3. Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. The Unexpected Uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic Acid in the Treatment of Non-liver Diseases. *Glob Adv Health Med.* 2014;3(3):58–69. doi: 10.7453/gahmj.2014.017.
4. Barrasa J.I., Olmo N., Lisarbe M.A., Turnay J. Bile acids in the colon from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol in Vitro.* 2013;27(2):964–977. doi: 10.1016/j.tiv.2012.12.020.
5. Yu H., Fu Q.R., Huang Z.J., Lin J.Y., Chen Q.X., Wang Q., Shen D.Y. Apoptosis induced by ursodeoxycholic acid in human melanoma cells through the mitochondrial pathway. *Oncol Rep.* 2019;41(1):213–223. doi: 10.3892/or.2018.6828.
6. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Шмаров Д.А. Апоптоз лимфоцитов периферической крови при гепатитах А, В, С у детей. В: *Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей.* М.; 2004. С. 199–200.

7. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Шмаров Д.А. Апоптоз лимфоцитов периферической крови в патогенезе вирусных гепатитов и антиапоптотическое действие урсодоэкохенолевой кислоты. *Инфекционные болезни*. 2006;4(2):5–9. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2006/tom-4-nomer-2/11655>.
8. Reizis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. The apoptosis of peripheral blood mononuclear cells during viral hepatitis in children and its correction by ursodeoxycholic acid. *Journal of Hepatology*. 2006;44(suppl.2):p.116. doi: 10.1016/S0168-8278(06)80298-9.
9. Рейзис А.Р., Матанина Н.В. Коррекция патогенетических нарушений – важное направление в лечении вирусных гепатитов. *Гепатология*. 2005;(3):31–33. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=135359>.
10. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Шмаров Д.А. Апоптоз и антиапоптотическая терапия при хронических гепатитах В и С. *Детские инфекции*. 2006;5(4):11–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-i-antiapoptoticheskaya-terapiya-pri-hronicheskikh-hepatitah-v-i-s/viewer>.
11. Matanina N.V., Reizis A.R. Peripheral blood lymphocyte apoptosis in children with viral hepatitis A, B, C and effect of ursodeoxycholic acid preparations. *Exp Clin Gastroenterol*. 2008;(5):106–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145924>.
12. Рейзис А.Р., Борзакова С.Н. Апоптоз в патогенезе вирусных и лекарственных поражений печени и пути его нормализации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2011;(1):1–4. Режим доступа: <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/11361>.
13. Meng F., Kennedy L., Hargrove L., Demieville I., Iones H., Madeka T. et al. Ursodeoxycholate inhibits mast cell activation and reverses biliary injury and fibrosis in Mdr2<sup>-/-</sup> mice and human primary sclerosing cholangitis. *Lab Invest*. 2018;98(11):1465–1477. doi: 10.1038/s41374-018-0101-0.
14. Tang N., Zhang Y., Liang Q., Liu Z., Shi Y. The role of ursodeoxycholic acid on cholestatic hepatic fibrosis in infant rats. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):3837–3844. doi: 10.3892/mmr.2017.8284.
15. Ye H.L., Zhang J.W., Chen X.Z., Wu P.B., Chen L., Zhang G. Ursodeoxycholic acid alleviates experimental liver fibrosis involving inhibition of autophagy. *Life Sci*. 2020;242:117175. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117175.
16. Рейзис А.Р., Хохлова О.Н., Дрондина А.К. Новые аспекты проблемы аутоиммунного гепатита: раннее распознавание и альтернативное лечение. *Доктор.Ру*. 2011;2(61):57–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17330050>.
17. Рейзис А.Р., Хохлова О.Н., Дрондина А.К. Новые аспекты проблемы аутоиммунного гепатита. *Медицинский альманах*. 2012;(20):78–79. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=255433>.
18. Ruutu T., Juvonen E., Remberger M., Remes K., Volin L., Mattsson J., et al.; the Nordic Group for Blood and Marrow Transplantation. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(1):135–138. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.014.
19. Yang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. The Unexpected Uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic Acid in the Treatment of Non-liver Diseases. *Global Advances in Health and Medicine*. 2014;3(3):58–69. doi: 10.7453/gahmj.2014.017.
20. Perugorria M.G., Labiano J., Esparza-Baquer M., Marzioni M. et al. Bile Acids in Polycystic Liver Diseases: Triggers of Disease Progression and Potential Solution for Treatment. *Dig Dis*. 2017;35(3):275–281. doi: 10.1159/000450989.
21. D'Agno H.M., Kievit W., Takkenberg R.B. et al. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65(3):601–607. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.009.
22. Yijima T., Hochino J., Suwabe T., Sumida K., Mise K., Kawada M. et al. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of enlarged Polycystic liver. *Ther Apher Dial*. 2016;20(1):73–78. doi: 10.1111/1744-9987.12326.
23. Munoz-Garrido P., Marin J.J., Perugorria M., Urribarri A.D., Erice O., Sáez E. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits Hepatic cystogenesis in experimental models of Polycystic liver disease. *J Hepatol*. 2015;63(4):952–961. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.023.
24. Abdallah E., Emile S.H., Elfeki H., Fikry M., Abdelshafy M., Elshobaky A. et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today*. 2017;47(7):844–850. doi: 10.1007/s00595-016-1446-x.
25. Talha A., Abdelbaki T., Farouk A., Hasouna E., Azzam E., Shehata G. Cholelithiasis after bariatric surgery, incidence, and prophylaxis: randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2019. doi: 10.1007/s00464-019-07323-7.
26. Thibault M., McMahon J., Faubert G., Charbonneau J., Malo J., Ferreira E., Mohamed I. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(1):42–48. doi: 10.5863/1551-6776-19.1.42.
27. Simić D., Milojević I., Bogčević M., Milenović M., Radlović V., Drasković B. et al. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *Srp Arh Celok Lek*. 2014;142(3–4):184–188. doi: 10.2298/sarh1404184s.
28. Dubreuil M., Ruiz-Gaspà S., Guañabens N., Peris P., Alvarez L., Monegal A. et al. Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralizes the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells. *Liver Int*. 2013;33(7):1029–1038. doi: 10.1111/liv.12153.
29. Kelly O.B., Mroz M.S., Ward J.B., Colliva C., Scharl M., Pelllicciari R. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates colonic epithelial secretory function. *J Physiol*. 2013;591(pt9):2307–2318. doi: 10.1113/jphysiol.2013.252544.
30. Golden J.M., Escobar O.H., Nguyen M.V., Mallicote M.U., Kavarian P., Frey M.R., Gayer C.P. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR- and COX-2-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(2):G259–G271. doi: 10.1152/ajpgi.00354.2017.
31. Webb B.J., Brunner A., Lewis J., Ford C.D., Lopansri B.K. Repurposing an Old Drug for a New Epidemic: Ursodeoxycholic Acid to Prevent Recurrent Clostridioides difficile Infection. *Clin Infect Dis*. 2019;68(3):498–500. doi: 10.1093/cid/ciy568.
32. Weingarden A.R., Chen C., Zhang N., Graiziger C.T., Dosa P.I., Steer C.J. et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits Clostridium difficile Spore Germination and Vegetative Growth, and Prevents the Recurrence of Ileal Pouchitis Associated With the Infection. *Clin Gastroenterol*. 2016;50(8):624–630. doi: 10.1097/MCG.0000000000000427.
33. Kim S.H., Ch H.J., Choi H.S., Kime S., Keum B., Seo Y.S. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates 5-fluorouracil-induced mucositis in a rat model. *Oncol Lett*. 2018;16(2):2585–2590. doi: 10.3892/ol.2018.8893.
34. Рейзис А.Р. Урсодоэкохенолевая кислота и канцеропревенция. *Медицинский совет*. 2019;(14):39–43. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-39-43.
35. Mohamed A.S., Hanafi N.I., Sheikh Abdul Kadir S.H., Md Noor J., Abdul Hamid Hasani N., Ab Rahim S., Siran R. Ursodeoxycholic acid protects cardiomyocytes against cobalt chloride induced hypoxia by regulating transcriptional mediator of cells stress hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  and p53 protein. *Cell Biochem Funct*. 2017;35(7):453–463. doi: 10.1002/cbf.3303.
36. von Haehling S., Schefold J.C., Jankowska E.A., Springer J., Vazir A., Kalra P.R. et al. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(6):585–592. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.880.
37. Hanafi N.J., Mohamed A.S., Sheikh Abdul Kadir S.H., Othman M.H.D. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart. *Biomolecules*. 2018;8(4):59. doi: 10.3390/biom8040159.
38. Bell S.M., Barnes K., Clemmens H., Al-Rafiah A.R., Al-Ofi E.A., Leech V. et al. Ursodeoxycholic Acid Improves Mitochondrial Function and Redistributes Drp1 in Fibroblasts from Patients with Either Sporadic or Familial Alzheimer's Disease. *J Mol Biol*. 2018;430(21):3942–3953. doi: 10.1016/j.jmb.2018.08.019.
39. Ko W.K., Kim S.J., Jo M.J., Choi H., Lee D., Kwon I.K. et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits Inflammatory Responses and Promotes Functional Recovery After Spinal Cord Injury in Rats. *Mol Neurobiol*. 2019;56(1):267–277. doi: 10.1007/s12035-018-0994-z.
40. Mortiboys H., Furnston R., Bronstad G., Aasly J., Elliott C., Bandmann O. UDCA exerts beneficial effect on mitochondrial in LRRK2 (G2019S) carriers and in vivo. *Neurology*. 2015;85(10):846–852. doi: 10.1212/WNL.0000000000001905.
41. Cortez K.R., Campeau J., Norman G., Kalayil M., Van der Merwe J., McKenzie D., Sim V.L. Bile Acids Reduce Prion Conversion, Reduce Neuronal Loss, and Prolong Male Survival in Models of Prion Disease. *J Virol*. 2015;89(15):7660–7672. doi: 10.1128/JVI.01165-15.
42. Daruich A., Picard E., Boatright J.H., Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis*. 2019;25:610–624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31700226>.
43. Shima K.R., Ota T., Kato K.I., Takeshita Y., Misu H., Kaneko S., Takamura T. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMI Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000469. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000469.
44. Sanches-Garsia A., Sahebcar A., Simental-Mendia M., Simental-Mendia L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144–149. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.

## References

- Abdelkader N.F., Safar M.M., Salem H.A. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Apoptotic Cascade in the Rotenone Model of Parkinson's Disease: Modulation of Mitochondrial Perturbations. *Mol Neurobiol.* 2016;53(2):810–817. doi: 10.1007/s12035-014-9043-8.
- Pang L., Zhao X., Liu W., Zhang W., Yang M., Li G.L. et al. Anticancer Effect of Ursodeoxycholic Acid in Human Oral Squamous Carcinoma HSL-3 Cells through the Caspases. *Nutrients.* 2015;7(5):3200–3218. doi: 10.3390/nu7053200.
- Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. The Unexpected Uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic Acid in the Treatment of Non-liver Diseases. *Glob Adv Health Med.* 2014;3(3):58–69. doi: 10.7453/gahmj.2014.017.
- Barrasa J.I., Olmo N., Lisarbe M.A., Turnay J. Bile acids in the colon from healthy to cytotoxic molecules. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol in Vitro.* 2013;27(2):964–977. doi: 10.1016/j.tiv.2012.12.020.
- Yu H., Fu Q.R., Huang Z.J., Lin J.Y., Chen Q.X., Wang Q., Shen D.Y. Apoptosis induced by ursodeoxycholic acid in human melanoma cells through the mitochondrial pathway. *Oncol Rep.* 2019;41(1):213–223. doi: 10.3892/or.2018.6828.
- Reyzis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in hepatitis A, B, C in children. Actual issues of infectious pathology in children. Moscow, 2004. pp. 199–200.
- Reyzis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. Apoptosis of peripheral white blood cells in the pathogenesis of viral hepatitis and the antiapoptotic effect of ursodeoxycholic acid. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases.* 2006;4(2):5–9. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2006/tom-4-nomer-2/11655>.
- Reizis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. The apoptosis of peripheral blood mononuclear cells during viral hepatitis in children and its correction by ursodeoxycholic acid. *Journal of Hepatology.* 2006;44(suppl.2):p.116. doi: 10.1016/S0168-8278(06)80298-9.
- Reyzis A.R., Matanina N.V. Correction of pathogenetic disorders is an important direction in the treatment of viral hepatitis. *Gepatologiya = Hepatology.* 2005;3(3):31–33. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=135359>.
- Reyzis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. Apoptosis and antiapoptotic therapy in chronic hepatitis B and C, G. *Detskije infektsii = Children infections.* 2006;5(4):11–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-i-antiapoptoticheskaya-terapiya-pri-hronicheskikh-gepatitah-v-i-s/viewer>.
- Matanina N.V., Reizis A.R. Peripheral blood lymphocyte apoptosis in children with viral hepatitis A, B, C and effect of ursodeoxycholic acid preparations. *Exp Clin Gastroenterol.* 2008;5(5):106–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145924>.
- Reizis A.R., Borzakova S.N. Apoptosis in the pathogenesis of viral and drug-induced liver damages and the ways of its normalization. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2011;1(1):1–4. (In Russ.) Available at: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11361>.
- Meng F., Kennedy L., Hargrove L., Demieville I., Iones H., Madeka T. et al. Ursodeoxycholate inhibits mast cell activation and reverses biliary injury and fibrosis in Mdr2<sup>-/-</sup> mice and human primary sclerosing cholangitis. *Lab Invest.* 2018;98(11):1465–1477. doi: 10.1038/s41374-018-0101-0.
- Tang N., Zhang Y., Liang Q., Liu Z., Shi Y. The role of ursodeoxycholic acid on cholestatic hepatic fibrosis in infant rats. *Mol Med Rep.* 2018;17(3):3837–3844. doi: 10.3892/mmr.2017.8284.
- Ye H.L., Zhang J.W., Chen X.Z., Wu P.B., Chen L., Zhang G. Ursodeoxycholic acid alleviates experimental liver fibrosis involving inhibition of autophagy. *Life Sci.* 2020;242:117175. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117175.
- Reyzis A.R., KHokhlova O.N., Drondina A.K. New aspects of autoimmune hepatitis: early recognition and alternative treatment. *Doktor.Ru = Doctor. Ru.* 2011;2(61):57–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17330050>.
- Reyzis A.R., KHokhlova O.N., Drondina A.K. New aspects of autoimmune hepatitis. *Meditsinskiy al'manakh = Medical almanac.* 2012;20(2):78–79. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=255433>.
- Ruutu T., Juvonen E., Remberger M., Remes K., Volin L., Mattsson J. et al.; the Nordic Group for Blood and Marrow Transplantation. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(1):135–138. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.014.
- Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. The Unexpected Uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic Acid in the Treatment of Non-liver Diseases. *Global Advances in Health and Medicine.* 2014;3(3):58–69. doi: 10.7453/gahmj.2014.017.
- Perugorria M.G., Labiano J., Esparza-Baquer M., Marzioni M. et al. Bile Acids in Polycystic Liver Diseases: Triggers of Disease Progression and Potential Solution for Treatment. *Dig Dis.* 2017;35(3):275–281. doi: 10.1159/000450989.
- D'Agnoles H.M., Kievit W., Takkenberg R.B. et al. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2016;65(3):601–607. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.009.
- Yijima T., Hochino J., Suwabe T., Sumida K., Mise K., Kawada M. et al. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of enlarged Polycystic liver. *Ther Apher Dial.* 2016;20(1):73–78. doi: 10.1111/1744-9987.12326.
- Munoz-Garrido P., Marin J.J., Perugorria M., Urribarri A.D., Erice O., Sáez E. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits Hepatic cystogenesis in experimental models of Polycystic liver disease. *J Hepatol.* 2015;63(4):952–961. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.023.
- Abdallah E., Emile S.H., Elfeki H., Fikry M., Abdelshafy M., Elshobaky A. et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today.* 2017;47(7):844–850. doi: 10.1007/s00595-016-1446-x.
- Talha A., Abdelbaki T., Farouk A., Hasouna E., Azzam E., Shehata G. Cholelithiasis after bariatric surgery, incidence, and prophylaxis: randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2019. doi: 10.1007/s00464-019-07323-7.
- Thibault M., McMahon J., Faubert G., Charbonneau J., Malo J., Ferreira E., Mohamed I. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic acid use in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(1):42–48. doi: 10.5863/1551-6776-19.1.42.
- Simić D., Milojević I., Bogičević D., Milenović M., Radlović V., Drasković B. et al. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(3-4):184–188. doi: 10.2298/sarh1404184s.
- Dubreuil M., Ruiz-Gaspà S., Guañabens N., Peris P., Alvarez L., Monegal A. et al. Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralizes the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells. *Liver Int.* 2013;33(7):1029–1038. doi: 10.1111/liv.12153.
- Kelly O.B., Mroz M.S., Ward J.B., Colliva C., Scharl M., Pellicciari R. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates colonic epithelial secretory function. *J Physiol.* 2013;591(pt9):2307–2318. doi: 10.1113/jphysiol.2013.252544.
- Golden J.M., Escobar O.H., Nguyen M.V., Malliote M.U., Kavarian P., Frey M.R., Gayer C.P. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR- and COX-2-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;315(2):G259–G271. doi: 10.1152/ajpgi.00354.2017.
- Webb B.J., Brunner A., Lewis J., Ford C.D., Lopansri B.K. Repurposing an Old Drug for a New Epidemic: Ursodeoxycholic Acid to Prevent Recurrent Clostridioides difficile Infection. *Clin Infect Dis.* 2019;68(3):498–500. doi: 10.1093/cid/ciy568.
- Weingarden A.R., Chen C., Zhang N., Graiziger C.T., Dosa P.I., Steer C.J. et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits Clostridium difficile Spore Germination and Vegetative Growth, and Prevents the Recurrence of Ileal Pouchitis Associated With the Infection. *Clin Gastroenterol.* 2016;50(8):624–630. doi: 10.1097/MCG.0000000000000427.
- Kim S.H., Ch H.J., Choi H.S., Kime S., Keum B., Seo Y.S. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates 5-fluorouracil-induced mucositis in a rat model. *Oncol Lett.* 2018;16(2):2585–2590. doi: 10.3892/ol.2018.8893.
- Reyzis A.R. Ursodeoxycholic acid and cancer prevention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;14(4):39–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-39-43.
- Mohamed A.S., Hanafi N.I., Sheikh Abdul Kadir S.H., Md Noor J., Abdul Hamid Hasani N., Ab Rahim S., Siran R. Ursodeoxycholic acid protects cardiomyocytes against cobalt chloride induced hypoxia by regulating transcriptional mediator of cells stress hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  and p53 protein. *Cell Biochem Funct.* 2017;35(7):453–463. doi: 10.1002/cbf.3303.
- von Haehling S., Schefold J.C., Jankowska E.A., Springer J., Vazir A., Kalra P.R. et al. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(6):585–592. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.880.
- Hanafi N.J., Mohamed A.S., Sheikh Abdul Kadir S.H., Othman M.H.D. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart. *Biomolecules.* 2018;8(4):59. doi: 10.3390/biom8040159.
- Bell S.M., Barnes K., Clemmens H., Al-Rafiah A.R., Al-Ofi E.A., Leech V. et al. Ursodeoxycholic Acid Improves Mitochondrial Function and Redistributes Drp1 in Fibroblasts from Patients with Either Sporadic or Familial Alzheimer's Disease. *J Mol Biol.* 2018;430(21):3942–3953. doi: 10.1016/j.jmb.2018.08.019.

39. Ko W.K., Kim S.J., Jo M.J., Choi H., Lee D., Kwon I.K. et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits Inflammatory Responses and Promotes Functional Recovery After Spinal Cord Injury in Rats. *Mol Neurobiol.* 2019;56(1):267–277. doi: 10.1007/s12035-018-0994-z.
40. Mortiboys H., Furnston R., Bronstad G., Aasly J., Elliott C., Bandmann O. UDCA exerts beneficial effect on mitochondrial in LRRK2 (G2019S) carriers and in vivo. *Neurology.* 2015;85(10):846–852. doi: 10.1212/WNL.0000000000001905.
41. Cortez L.M., Campeau J., Norman G., Kalayil M., Van der Merwe J., McKenzie D., Sim V.L. Bile Acids Reduce Prion Conversion, Reduce Neuronal Loss, and Prolong Male Survival in Models of Prion Disease. *J Virol.* 2015;89(15):7660–7672. doi: 10.1128/JVI.01165-15.
42. Daruich A., Picard E., Boatright J.H., Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis.* 2019;25:610–624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31700226>.
43. Shima K.R., Ota T., Kato K.I., Takeshita Y., Misu H., Kaneko S., Takamura T. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000469. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000469.
44. Sanches-Garsia A., Sahebcar A., Simental-Mendia M., Simental-Mendia L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018;135:144–149. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.

### Информация об авторе:

**Рейзис Ара Романовна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; консультант, Научно-консультативный клинико-диагностический центр; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34; e-mail: bobandara@mail.ru

### Information about the author:

**Ara R. Reyzis**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Clinical Department, Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; Consultant, Scientific Advisory Clinical Diagnostic Center; 34 Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

# Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Д.Н. Андреев<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

Д.Т. Дичева, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@yandex.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

## Резюме

На настоящий момент механизмы этиопатогенеза функциональных заболеваний ЖКТ продолжают активно изучаться. К настоящему времени в целом ряде исследований у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсией была выявлена альтерация компонентов плотных контактов эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, поддерживающих целостность кишечного барьера. Так, у пациентов с СРК при сравнении со здоровыми лицами характерными изменениями являются снижение экспрессии белка ZO-1 и окклюдина в биоптатах слизистой различных отделов толстой кишки. В свою очередь, у пациентов с ФД отмечаются аналогичные изменения при оценке биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Каузативный фактор этих изменений продолжает изучаться. Действительно, экспериментальные и клинические исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что имеется целый ряд факторов, негативно влияющих на структурно-функциональную стабильность плотных контактов кишечника. Вне зависимости от иницирующего фактора компрометация плотных контактов приводит к проницаемости слизистой оболочки кишечника и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, способствуя активации резидентных иммунокомпетентных клеток. Последние, вырабатывая ряд цитокинов и других биологически активных веществ, приводят к сенсибилизации нервных окончаний, индуцируя тем самым возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и альтерацию моторной функции ЖКТ. В литературе феномен активации локального воспалительного ответа у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ описан термином «low-grade inflammation» (низкоактивное воспаление). Эти данные актуализируют необходимость рассматривать в качестве терапевтической мишени восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишки у пациентов с рассматриваемыми заболеваниями. В настоящей обзорной статье систематизированы данные по этой проблеме.

**Ключевые слова:** функциональные заболевания ЖКТ, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, кишечная проницаемость, кишечный барьер, плотные контакты

**Для цитирования:** Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(5):87–95. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases

Dmitry N. Andreev<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

Diana T. Dicheva, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@yandex.ru

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 1127473, Russia

## Abstract

To date the mechanisms of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases continue to be actively studied. By now, alteration of the components of the intestinal epithelial tight junctions supporting the intestinal barrier integrity has been identified in several studies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia (FD). Characteristic changes in patients with IBS compared with healthy controls include decreased expression of ZO-1 protein and occludin in mucosal biopsy specimens from various parts of the colon. On the other hand, the analysis of duodenal biopsy specimens shows similar changes in patients with FD. The causative factor of these changes continues to be studied. In fact, experimental and clinical studies conducted to date have demonstrated that there are factors that affect adversely the structural and functional stability of intestinal tight junctions. Regardless of the initiating factor, the compromise of tight junctions results in the breach of permeability of the intestinal mucosa and the entry of various intraluminal factors into the proper mucous plate, contributing to the activation of resident immunocompetent cells. Due to the production of cytokines and other biologically active substances, the latter lead to sensitization of nerve endings, thereby inducing the development of visceral hypersensitivity phenomenon and alteration of the motor behaviours of the gastrointestinal tract. The literature describes the phenomenon of activation of a local inflammatory response in patients with functional gastrointestinal diseases as “low-grade inflammation”. These data update the need to consider restoration of the intestinal mucosal barrier in patients with diseases in question as a therapeutic target. This review article systematizes data on this problem.

**Keywords:** functional gastrointestinal diseases, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, intestinal permeability, intestinal barrier, tight junctions

**For citation:** Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):87–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.

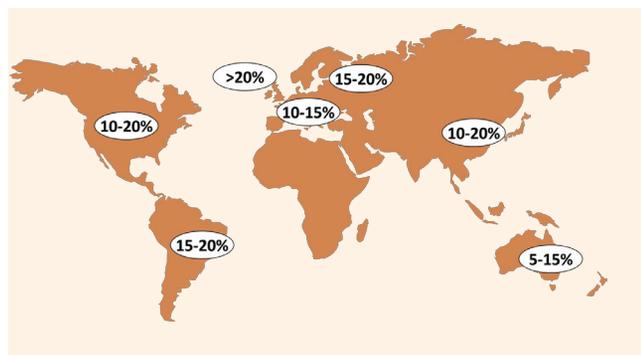
**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Исторический этап изучения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) насчитывает не одно десятилетие. За пройденный период клинические представления об этой группе заболеваний значительно эволюционировали [1, 2]. Преемственность пройденных этапов отчасти отражается в Римских критериях, которые постоянно пересматриваются и дополняются в свете накапливаемых данных [3]. На сегодняшний день приходится констатировать, что интерес к проблеме функциональных заболеваний ЖКТ в мировом медицинском научном сообществе неуклонно растет. Эта тенденция определена высокой распространенностью этой группы заболеваний в популяции и неполным раскрытием этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе их генеза, а также довольно низкой эффективностью существующих методов лечения [1, 3, 4].

В настоящий момент в структуре функциональных заболеваний ЖКТ наиболее распространенными нозологическими единицами у взрослых являются функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК) [5–7]. Согласно обобщенным данным двух наиболее релевантных систематических обзоров, распространенность этих заболеваний как в развитых, так и в развивающихся странах колеблется в среднем от 10 до 20% (рис. 1) [8, 9]. При этом в некоторых популяциях, например в Великобритании, этот показатель превышает отметку в 20%. Однако эти эпидемиологические данные включают только тех пациентов, которые обратились за медицинской помощью, в то время как истинное бремя функциональных заболеваний ЖКТ для популяции значительно больше [10].

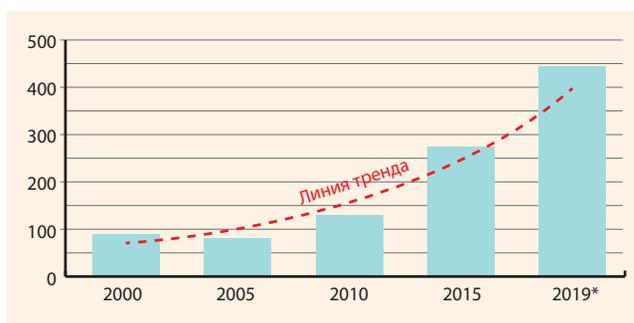
- **Рисунок 1.** Распространенность ФД и СРК в мировой популяции (обобщенные данные двух систематических обзоров [8, 9])
- **Figure 1.** Prevalence of FD and IBS in the global population (summarized data from two systematic reviews [8, 9])



Вместе с тем в клинической практике достаточно часто встречается перекрест («overlap») этих заболеваний [11, 12]. Так, согласно наиболее релевантному метаанализу, обобщившему результаты 19 исследований (n = 18 173), распространенность СРК у пациентов с ФД составила 37% (ДИ 30–45%) [13]. Исследования с длительным периодом наблюдения (10 и более лет) демонстрируют возможность не только трансформации одного функционального забо-

левания в другое, но и собственно формирование overlap-синдрома [14, 15]. Для практикующих специалистов актуальность overlap-синдрома обусловлена не только трудностями в постановке диагноза вследствие гетерогенности предъявляемых симптомов, но и существенным регрессом качества жизни пациента и, как следствие, снижением уровня доверия больного к лечащему врачу [16, 17]. С точки зрения этиопатогенеза overlap-синдрома предполагается общность патогенетических механизмов, задействованных в развитии функциональных заболеваний ЖКТ [11, 18, 19]. Общеизвестно, что висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики являются ключевыми патогенетическими факторами ФД и СРК, тогда как триггеры, индуцирующие эти механизмы, остаются достоверно неизвестными [6, 7, 11]. Тем не менее за последнее десятилетие накапливается все больше данных о роли нарушения проницаемости слизистой оболочки различных отделов кишечника в генезе рассматриваемых заболеваний [4, 19, 20]. Этот тренд отражается в фактически экспоненциальном росте количества научных работ, посвященных кишечной проницаемости (англ. intestinal permeability), в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (рис. 2).

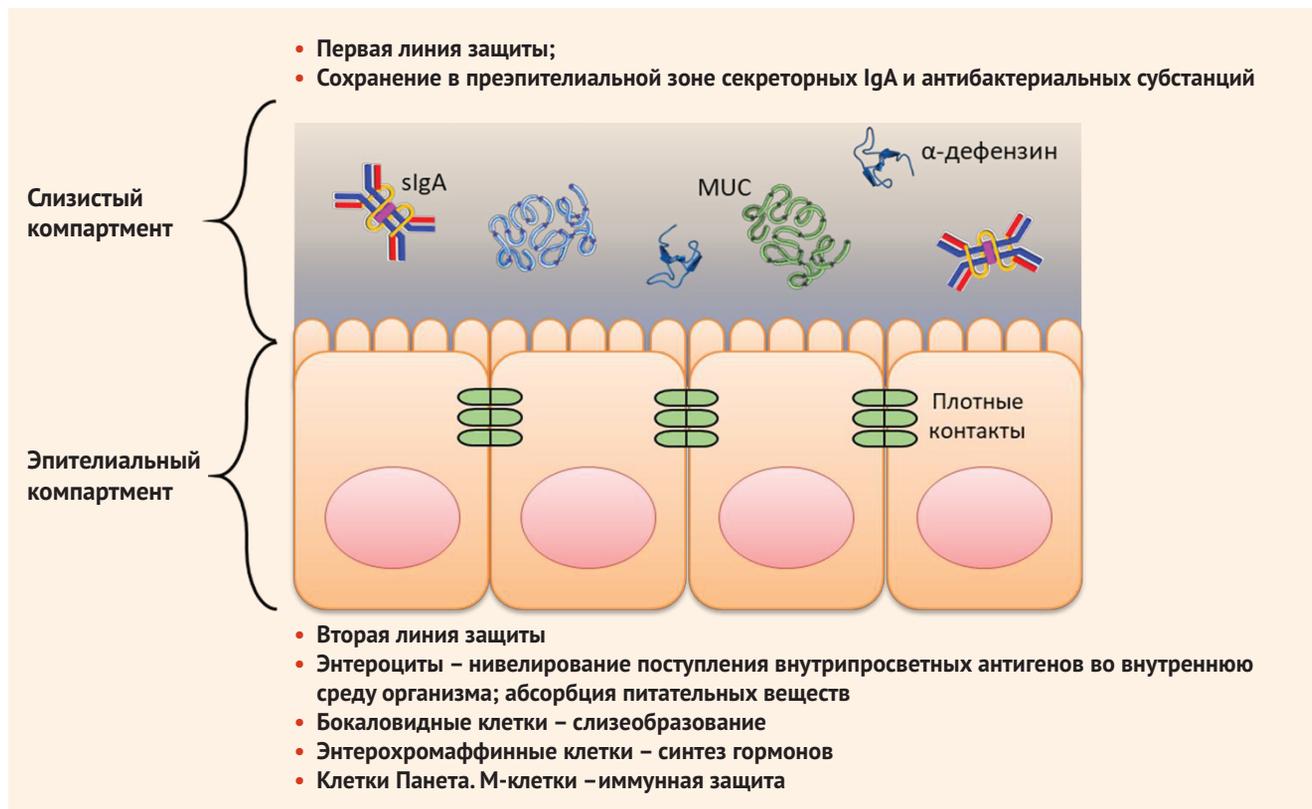
- **Рисунок 2.** Динамика количества научных работ по проблеме кишечной проницаемости в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (2000–2019 гг.)
- **Figure 2.** Dynamics of the number of research papers on the problem of intestinal permeability in the text bibliographic database PubMed/MEDLINE (2000–2019)



## КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР В НОРМЕ И ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ

В физиологических условиях слизистая оболочка кишечника представляет собой динамический полупроницаемый барьер, который поддерживает активный и пассивный транспорт веществ и исключает попадание потенциально вредных факторов во внутреннюю среду организма [4]. Данный процесс регулируется нейрогуморальными и иммунными механизмами [20]. Кишечный барьер представлен слизистым компартментом, а также эпителиальным компартментом (рис. 3) [4]. Помимо этого, важную протективную роль выполняет подслизистый слой, обеспечивающий кровоснабжение слизистой оболочки и иммунную защиту за счет дислоцирующихся в нем иммунокомпетентных клеток [4, 19].

● **Рисунок 3.** Структурно-функциональные части кишечного барьера  
 ● **Figure 3.** Structural and functional parts of the intestinal barrier



Слизистый компартмент обеспечивает первую линию защиты от внутрипросветных антигенов и патогенных факторов, а также ответственен за сохранение в преэпителиальной зоне секреторных иммуноглобулинов А и антибактериальных субстанций (α-дефензины, лизоцим, отрицательно заряженные группы муцинов, кателицидины, интестинальный трефойловый фактор, рибонуклеазы) [4, 21]. Эпителиальный компартмент, представленный однослойным цилиндрическим эпителием, обеспечивает вторую линию защиты за счет тесного примыкания клеток друг к другу благодаря комплексам межклеточных контактов, апикальная и самая главная часть которых образована плотными контактами [22, 23]. Роль плотных контактов заключается в том, чтобы ограничивать и регулировать парацеллюлярный путь пассивного транспорта: они предотвращают протекание тканевой жидкости через эпителий, но при необходимости могут быть проницаемыми для ионов небольших гидрофильных молекул [4, 22].

Экспериментальные и клинические исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что имеется целый ряд факторов, негативно влияющих на структурно-функциональную стабильность плотных контактов кишечника [4, 24]. К данным факторам относят качественные и количественные изменения кишечного микробиома (вследствие антибиотикотерапии, диетических факторов и перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита), прием нестероидных противовоспалительных препаратов, психоэмоциональный стресс, злоупотребление алкоголем, а также диету с высоким содержанием жиров

или глютен-содержащих продуктов [25–30]. Негативное влияние вышеперечисленных факторов заключается в альтерации как слизистого компартмента кишечного барьера (истончение слоя слизи), так и эпителиального. Так, вне зависимости от инициирующего фактора компрометация плотных контактов приводит к проницаемости слизистой оболочки кишечника и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, способствуя активации резидентных иммунокомпетентных клеток [31, 32]. Последние, вырабатывая ряд цитокинов и других биологически активных веществ, приводят к сенситизации нервных окончаний, индуцируя тем самым возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и альтерацию моторной функции ЖКТ (рис. 4). В литературе феномен активации локального воспалительного ответа у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ описан термином «low-grade inflammation» (низкоактивное воспаление) [4, 32, 33].

Структура плотных контактов клеток представлена трансмембранными белками (окклюдины, клаудины, JAM), чьи цитоплазматические домены с помощью внутриклеточных замыкающих белков (ZO-1, ZO-2, ZO-3) связаны с актиновыми филаментами цитоскелета клеток [20, 34]. Функциональная способность плотных контактов к пропуску макромолекул в первую очередь детерминирована клаудинами [35]. К настоящему времени в целом ряде исследований у пациентов с СРК и ФД была выявлена альтерация компонентов плотных контактов (табл.). Так, у пациентов с СРК при сравнении со здоровыми лицами характерными изменениями являются

снижение экспрессии белка ZO-1 и окклюдина в биоптатах слизистой различных отделов толстой кишки [36–40]. При этом сравнительный анализ профиля экспрессии белков плотных контактов между подтипами заболевания в одном из исследований выявил достоверное снижение экспрессии

клаудина-1 у пациентов с СРК, ассоциированным с диареей, которое не наблюдалось при других подтипах СРК [38]. В свою очередь, у пациентов с ФД отмечаются аналогичные изменения при оценке биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [30, 41].

● **Рисунок 4.** Поэтапная роль повышенной кишечной проницаемости в формировании ФД и СРК  
 ● **Figure 4.** A step-by-step role of increased intestinal permeability in developing FD and IBS



● **Таблица.** Альтерация компонентов плотных контактов при функциональных заболеваниях ЖКТ: сводные данные  
 ● **Table.** Alteration of the components of tight junctions in functional gastrointestinal diseases: Integrated data

Исследование, год	Альтерация белков ПК	Корреляционные данные
<b>СРК</b>		
Piche T. et al., 2009 [36]	Снижение экспрессии ZO-1 мРНК	-
Coëffier M. et al., 2010 [37]	Снижение экспрессии окклюдина	-
Bertiaux-Vandaële N. et al., 2011 [38]	Снижение экспрессии окклюдина и ZO-1 (все подтипы СРК) Снижение экспрессии клаудина-1 (СРК-Д)	Корреляция экспрессии окклюдина с выраженностью симптоматики
Martinez C. et al., 2012, 2013 [39, 40]	Снижение экспрессии окклюдина и ZO-1	Корреляция экспрессии с выраженностью симптоматики и активацией тучных клеток
<b>ФД</b>		
Vanheel H. et al., 2014 [41]	Снижение экспрессии окклюдина и ZO-1	Корреляция экспрессии с активацией тучных клеток и эозинофилов
Du L. et al., 2018 [30]	Снижение экспрессии клаудина-1	-

Важно отметить, что в некоторых исследованиях вышеперечисленные нарушения коррелировали не только с выраженностью симптоматики, но и фактом активации тучных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, которые являются эффекторным звеном иммунного ответа [38–41]. Активация тучных клеток приводит к их дегрануляции с высвобождением различных биологически активных веществ, включая сериновые протеазы (триптаза, химаза), гистамин и серотонин [42]. Данные факторы путем связи со специфическими рецепторами нервных терминалей ноцицептивных афферентных нейронов приводят к сенситизации с формированием феномена висцеральной гиперчувствительности [43, 44]. Действительно, повышенное количество тучных клеток отмечается в биоптатах двенадцатиперстной кишки у пациентов с ФД и биоптатах толстой кишки у лиц, страдающих СРК [45, 46]. Так, в недавнем метаанализе Du L. и соавт. (2018), обобщившем результаты 19 исследований, было продемонстрировано, что у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток (стандартизованная разность средних (СРС): 0,66, 95% ДИ: 0,20–1,13,  $p = 0,005$ ) и эозинофилов (СРС: 0,95, 95% ДИ: 0,66–1,24;  $p < 0,001$ ) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [45]. Вместе с тем в другом метаанализе Basha-shati M. и соавт. (2018) было показано, что у пациентов с СРК по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток в ректосигмоидном отделе толстой кишки (СРС: 0,38, ДИ: 95% ДИ: 0,06–0,71;  $p = 0,02$ ) и нисходящей ободочной кишке (СРС: 1,69, 95% ДИ: 0,65–2,73;  $p = 0,001$ ). При этом эти изменения были характерны как для СРК-Д, так и СРК-З [46].

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ НАРУШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА

В силу вышеизложенного в Римских критериях IV пересмотра восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишки с подавлением активации иммунокомпетентных клеток рассматривается как одна из потенциальных терапевтических мишеней в лечении функциональных заболеваний ЖКТ [47]. На сегодняшний день активно изучаются методы, направленные на становление барьерной функции эпителия кишечника, однако ни один из них не является общепризнанным и рекомендованным в рамках лечения функциональных заболеваний ЖКТ [4, 19, 20]. Пациентам целесообразно рекомендовать коррекцию образа жизни и диеты за счет исключения факторов, способствующих нарушению структурно-функциональной стабильности плотных контактов кишечника (алкоголь, глютен-содержащие продукты, НПВП, контроль стресса) [48, 49]. В единичных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что L-глутамин, витамин D, препараты цинка и мультштаммовые пробиотики способны восстанавливать кишечную проницаемость при компрометации плотных контактов эпителиального барьера [4, 20, 48, 50, 51]. Однако многие из вышеперечисленных исследований выполнены на моделях экспериментальных колитов и воспалительных

заболеваний кишечника, поэтому полученные результаты трудно экстраполировать на популяцию пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ. Вместе с тем недавнее исследование Zhou Q. и соавт. (2019) с применением L-глутамина у пациентов с СРК продемонстрировало, что снижение тяжести заболевания достоверно коррелировало с нормализацией кишечной проницаемости (по данным теста «лактоулоза – маннитол») в группе, принимавшей данную биологически активную добавку, но не в группе сравнения [51]. Таким образом, результаты этой работы демонстрируют аргументированность концепции необходимости восстановления барьерной функции эпителия кишечника как одного из факторов этиопатогенеза СРК.

В рамках восстановления нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишечника достаточно обосновано применение цитопротективных препаратов, работающих как на уровне слизистого, так и эпителиального компартмента кишечного барьера. Данным требованиям отвечает цитопротектор ребамипид (Ребагит), который является индуктором синтеза эндогенных простагландинов PGE2 и PGI2 [4, 52]. Действительно, согласно ряду экспериментальных исследований, ребамипид увеличивает продукцию гликопротеинов и муцинов, поддерживая функциональную состоятельность слизистого компартмента, а также усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдинов и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера [52–54]. Помимо этого, ребамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста [55]. Вместе с тем доказательная база клинической эффективности гастропротективных препаратов при функциональных заболеваниях ЖКТ продолжает формироваться. Согласно недавнему метаанализу Jaafar M.H. и соавт. (2018), обобщившему результаты 17 рандомизированных контролируемых исследований (2 170 пациентов), терапия ребамипидом была ассоциирована с разрешением симптомов диспепсии в сравнении с плацебо-/контрольными препаратами (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93;  $p < 0,001$ ) [56]. Субанализ данной работы при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности симптоматики как органической диспепсии (СРС: -0,23, 95% ДИ: -0,4 до -0,07;  $p = 0,005$ ), так и ФД (СРС: -0,62, 95% ДИ: от -1,16 до -0,08;  $p = 0,03$ ) [56]. Действие ребамипида обусловлено как его противовоспалительным эффектом за счет активации синтеза простагландинов, подавления активности нейтрофилов и нейтрализации свободных радикалов, так и положительным воздействием на барьерную функцию эпителия [52, 57]. Помимо этого, эффективность данного препарата в этих популяциях пациентов может быть детерминирована антагонистическим действием на адгезивные механизмы микроорганизма *Helicobacter pylori* [58]. Недавний метаанализ Andreev D.N. и соавт. (2019), обобщивший результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований (1 227 пациентов), продемонстрировал, что

добавление ребамипида в схемы эрадикации этого микроорганизма достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,753, 95% ДИ 1,312–2,343,  $p < 0,001$ ) [59]. Стоит отметить, что в последних рекомендациях азиатского региона (Таиланд) по диагностике и лечению пациентов с диспепсическими проявлениями, опубликованных в 2019 г., комитетом экспертов предлагается использовать ребамипид (наряду с прокинетики и трициклическими антидепрессантами) у пациентов, не ответивших на терапию ИПП (уровень достоверности: умеренный; степень рекомендации: предложение; уровень согласия: 95,2%) [60]. Таким образом, включение ребамипида в комплексную терапию функциональных заболеваний ЖКТ является перспективным терапевтическим направлением, требующим дальнейшей валидации эффективности в рамках специально спланированных рандомизированных контролируемых исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника в настоящий момент рассматривается как один из факторов этиопатогенеза функциональных заболеваний ЖКТ, таких как ФД и СРК. Эти данные актуализируют необходимость рассматривать в качестве терапевтической мишени восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишки. Вместе с тем на сегодняшний день необходимы дальнейшие, специально спланированные рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности препаратов, влияющих на кишечный барьер, в рамках лечения выше-названных заболеваний.



Поступила/Received: 20.01.2020  
Поступила после рецензирования/Revised: 10.02.2020  
Принята в печать/Accepted: 17.02.2020

### Список литературы

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4–11. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/117/92>.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. pii: S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
4. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/aa4/aa4fbaedab4bd8eb2829dfcd57cb5343.pdf>.
5. de Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., Martinucci I., Sgherri G., Albano E. et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6):639–648. doi: 10.20524/aog.2018.0314.
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Функциональная диспепсия*. М.: Ремедиум; 2019. 60 с.
7. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины*. М.: Прима Принт; 2019. 96 с. Режим доступа: <http://zakofalk.ru/files/7f423324339580d26bdec969712f2c971581082159.pdf>.
8. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661–2666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16718749>.
9. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71–80. doi: 10.2147/CLEP.S40245.
10. Oshima T., Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):320–329. doi: 10.5056/jnm14165.
11. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):64–70. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/11650>.
12. von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6.
13. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401–419. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020.
14. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T., Moayyedi P. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1229–1239. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x.
15. Halder S.L., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J., Talley N.J. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):799–807. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.010.
16. Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Jin C.J. et al. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(5):499–502. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.05.002.
17. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет*. 2019;(3):118–124. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-118-124.
18. Choung R.S. Natural history and overlap of functional gastrointestinal disorders. *Korean J Gastroenterol*. 2012;60(6):345–348. doi: 10.4166/kjg.2012.60.6.345.
19. Keita Å.V., Söderholm J.D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:66–71. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.011.
20. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193–217. doi: 10.1007/164\_2016\_107.
21. Bevins C.L., Salzman N.H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(5):356–368. doi: 10.1038/nrmicro2546.
22. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M.S. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(9):564–580. doi: 10.1038/nrm.2016.80.
23. Piche T. Tight junctions and IBS – the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(3):296–302. doi: 10.1111/nmo.12315.
24. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.D., Serino M. et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7.
25. Morris G., Berk M., Carvalho A.F., Caso J.R., Sanz Y., Maes M. The Role of Microbiota and Intestinal Permeability in the Pathophysiology of Autoimmune and Neuroimmune Processes with an Emphasis on Inflammatory Bowel Disease Type 1 Diabetes and Chronic Fatigue Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(40):6058–6075. doi: 10.2174/1381612822666160914182822.
26. Kerckhoffs A.P., Akkermans L.M., de Smet M.B., Besselink M.G., Hietbrink F., Bartelink I.H. et al. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome patients: effects of NSAIDs. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):716–723. doi: 10.1007/s10620-009-0765-9.
27. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H., Vanormelingen C., Verschuere S., Houben E. et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293–1299. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
28. Hammer A.M., Morris N.L., Earley Z.M., Choudhry M.A. The First Line of Defense: The Effects of Alcohol on Post-Burn Intestinal Barrier, Immune Cells, and Microbiome. *Alcohol Res*. 2015;37(2):209–222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695746>.
29. Park M.Y., Kim M.Y., Seo Y.R., Kim J.S., Sung M.K. High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity. *J Cancer Prev*. 2016;21(2):95–103. doi: 10.15430/JCP.2016.21.2.95.

30. Du L., Shen J., Kim J.J., He H., Chen B., Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):128–133. doi: 10.1111/jgh.13813.
31. Camilleri M., Oduyebo I., Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(5):777–784. doi: 10.1152/ajpgi.00242.2016.
32. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W.S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982.
33. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека.* 2014;(18):7–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22474321>.
34. Niessen C.M. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol.* 2007;127(11):2525–2532. doi: 10.1038/sj.jid.5700865.
35. Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(3):660–669. doi: 10.1016/j.bbame.2007.07.012.
36. Piche T., Barbara G., Aubert P., Bruley des Varannes S., Dainese R., Nano J.L. et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut.* 2009;58(2):196–201. doi: 10.1136/gut.2007.140806.
37. Coëffier M., Gloro R., Boukhetala N., Aziz M., Lécleire S., Vandaele N. et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1181–1188. doi: 10.1038/ajg.2009.700.
38. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., Lécleire S., Antonietti M., Gourcerol G. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2165–2173. doi: 10.1038/ajg.2011.257.
39. Martínez C., Vicario M., Ramos L., Lobo B., Mosquera J.L., Alonso C. et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):736–746. doi: 10.1038/ajg.2011.472.
40. Martínez C., Lobo B., Pigrau M., Ramos L., González-Castro A.M., Alonso C. et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut.* 2013;62(8):1160–1168. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302093.
41. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martínez C., Keita Á.V. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014;63(2):262–271. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
42. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2031480. doi: 10.1155/2016/2031480.
43. Buhner S., Li Q., Vignali S., De Giorgio R., Stanghellini V., Cremon C. et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1425–1434. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.005.
44. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132(1):26–37. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.039.
45. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304.
46. Bashashati M., Moossavi S., Cremon C., Barbaro M.R., Moraveji S., Talmon G. et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13192.
47. Camilleri M., Bueno L., Andresen V., De Ponti F., Choi M.G., Lembo A. Pharmacological, Pharmacokinetic, and Pharmacogenomic Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016. pii: S0016-5085(16)00220-1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.029.
48. Leech B., Schloss J., Steel A. Treatment Interventions for the Management of Intestinal Permeability: A Cross-Sectional Survey of Complementary and Integrative Medicine Practitioners. *J Altern Complement Med.* 2019;25(6):623–636. doi: 10.1089/acm.2018.0374.
49. Leech B., McIntyre E., Steel A., Sibbritt D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2019;73(10):e13385. doi: 10.1111/ijcp.13385.
50. Sturmiolo G.C., Fries W., Mazzon E., Di Leo V., Barollo M., D'Inca R. Effect of zinc supplementation on intestinal permeability in experimental colitis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2002;139(5):311–315. doi: 10.1067/mlc.2002.123624.
51. Zhou Q., Verne M.L., Fields J.Z., Lefante J.J., Basra S., Salameh H., Verne G.N. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2019;68(6):996–1002. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315136.
52. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.
53. Song D.U., Ryu M.H., Chay K.O., Jung Y.D., Yang S.Y. et al. Effect of rebamipide on the glycosaminoglycan content of the ulcerated rat stomach. *Fundam Clin Pharmacol.* 1998;12(5):546–552. doi: 10.1111/j.1472-8206.1998.tb00984.x.
54. Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N., Isozaki Y., Kajikawa H., Takagi T. et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci.* 2008;106(3):469–477. doi: 10.1254/jphs.fp0071422.
55. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 2004;49(2):202–209. doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
56. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1250–1260. doi: 10.1007/s10620-017-4871-9.
57. Matsiyak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(Suppl 1):55–62. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
58. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isoqai H., Isoqai E., Aihara M. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(8):1895–1899. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105706/>.
59. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med.* 2019;8(9). pii: E1498. doi: 10.3390/jcm8091498.
60. Pittayanon R., Leelakusolvong S., Vilaichone R.K., Rojborwonwitaya J., Treeprasertsuk S., Mairiang P. et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):15–26. doi: 10.5056/jnm18081.

## References

1. Andreyev D.N., Zaborovsky A.V., Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Ivashkin V.T. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(1):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/117/92>.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016. pii: S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
4. Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):29–34. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orcscience.ru/upload/iblock/aa4/aa4fbaedab4bd8eb2829dfcd57cb5343.pdf>.
5. de Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., Martinucci I., Sgherri G., Albano E., Ceccarelli L., Stasi C., Bellini M., Savarino V., Savarino E.V., Marchi S. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(6):639–648. doi: 10.20524/aog.2018.0314.
6. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. *Functional dyspepsia.* M.: Remedium; 2019. 60 p. (In Russ.)
7. Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Irritable bowel syndrome from the perspective of modern fundamental and clinical medicine.* M.: Prima Print Publisher; 2019. 96 p. (In Russ.) Available at: <http://zakofalk.ru/files/7f423324339580d26bdec969712f2c971581082159.pdf>.
8. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol.* 2006;12(17):2661–2666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16718749>.
9. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:71–80. doi: 10.2147/CLEP.S40245.

10. Oshima T., Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(3):320–329. doi: 10.5056/jnm14165.
11. Dicheva D.T., Andreyev D.N., Ulyankina Ye.V. Intersection Syndrome of Gastroesophageal Reflux Disease, Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Pathogenetic Links and Approaches to Therapy. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2019;15(36):64–70. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/11650>.
12. von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci.* 2019;64(2):480–486. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6.
13. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(5):401–419. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020.
14. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T., Moayyedi P. Irritable bowel syndrome: a 10-year natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1229–1239. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x.
15. Halder S.L., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J., Talley N.J. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology.* 2007;133(3):799–807. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.010.
16. Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Jin C.J. et al. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(5):499–502. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.05.002.
17. Andreev D.N., Dicheva D.T. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;3(3):118–124. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-118-124.
18. Choung R.S. Natural history and overlap of functional gastrointestinal disorders. *Korean J Gastroenterol.* 2012;60(6):345–348. doi: 10.4166/kjg.2012.60.6.345.
19. Keita Å.V., Söderholm J.D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;43:66–71. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.011.
20. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:193–217. doi: 10.1007/164\_2016\_107.
21. Bevins C.L., Salzman N.H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(5):356–368. doi: 10.1038/nrmicro2546.
22. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M.S. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(9):564–580. doi: 10.1038/nrm.2016.80.
23. Piche T. Tight junctions and IBS – the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):296–302. doi: 10.1111/nmo.12315.
24. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.D., Serino M. et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7.
25. Morris G., Berk M., Carvalho A.F., Caso J.R., Sanz Y., Maes M. The Role of Microbiota and Intestinal Permeability in the Pathophysiology of Autoimmune and Neuroimmune Processes with an Emphasis on Inflammatory Bowel Disease Type 1 Diabetes and Chronic Fatigue Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2016;22(40):6058–6075. doi: 10.2174/1381612822666160914182822.
26. Kerckhoffs A.P., Akkermans L.M., de Smet M.B., Besselink M.G., Hietbrink F., Bartelink I.H. et al. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome patients: effects of NSAIDs. *Dig Dis Sci.* 2010;55(3):716–723. doi: 10.1007/s10620-009-0765-9.
27. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H., Vanormelingen C., Verschueren S., Houben E. et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut.* 2014;63(8):1293–1299. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
28. Hammer A.M., Morris N.L., Earley Z.M., Choudhry M.A. The First Line of Defense: The Effects of Alcohol on Post-Burn Intestinal Barrier, Immune Cells, and Microbiome. *Alcohol Res.* 2015;37(2):209–222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695746>.
29. Park M.Y., Kim M.Y., Seo Y.R., Kim J.S., Sung M.K. High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity. *J Cancer Prev.* 2016;21(2):95–103. doi: 10.15430/JCP.2016.21.2.95.
30. Du L., Shen J., Kim J.J., He H., Chen B., Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):128–133. doi: 10.1111/jgh.13813.
31. Camilleri M., Oduyabo I., Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(5):G777–G784. doi: 10.1152/ajpgi.00242.2016.
32. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W.S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982.
33. Samsonov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Irritable bowel syndrome from the perspective of modern gastroenterology. *Farmateka = Pharmateca.* 2014;18(7):7–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22474321>.
34. Niessen C.M. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol.* 2007;127(11):2525–2532. doi: 10.1038/sj.jid.5700865.
35. Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(3):660–669. doi: 10.1016/j.bbame.2007.07.012.
36. Piche T., Barbara G., Aubert P., Bruley des Varannes S., Dainese R., Nano J.L. et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut.* 2009;58(2):196–201. doi: 10.1136/gut.2007.140806.
37. Coëffier M., Gloro R., Boukhetala N., Aziz M., Leclaire S., Vandaele N. et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1181–1188. doi: 10.1038/ajg.2009.700.
38. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., Leclaire S., Antonietti M., Gourcerol G. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2165–2173. doi: 10.1038/ajg.2011.257.
39. Martínez C., Vicario M., Ramos L., Lobo B., Mosquera J.L., Alonso C. et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):736–746. doi: 10.1038/ajg.2011.472.
40. Martínez C., Lobo B., Pigrau M., Ramos L., González-Castro A.M., Alonso C. et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut.* 2013;62(8):1160–1168. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302093.
41. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martínez C., Keita Å.V. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014;63(2):262–271. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
42. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2031480. doi: 10.1155/2016/2031480.
43. Buhner S., Li Q., Vignali S., De Giorgio R., Stanghellini V., Cremon C. et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1425–1434. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.005.
44. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., de Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132(1):26–37. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.039.
45. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304.
46. Bashashati M., Moossavi S., Cremon C., Barbaro M.R., Moraveji S., Talmon G. et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13192.
47. Camilleri M., Bueno L., Andresen V., De Ponti F., Choi M.G., Lembo A. Pharmacological, Pharmacokinetic, and Pharmacogenomic Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016. pii: S0016-5085(16)00220-1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.029.
48. Leech B., Schloss J., Steel A. Treatment Interventions for the Management of Intestinal Permeability: A Cross-Sectional Survey of Complementary and Integrative Medicine Practitioners. *J Altern Complement Med.* 2019;25(6):623–636. doi: 10.1089/acm.2018.0374.
49. Leech B., McIntyre E., Steel A., Sibbritt D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2019;73(10):e13385. doi: 10.1111/ijcp.13385.
50. Sturniolo G.C., Fries W., Mazzon E., Di Leo V., Barollo M., D'Inca R. Effect of zinc supplementation on intestinal permeability in experimental colitis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2002;139(5):311–315. doi: 10.1067/mlc.2002.123624.
51. Zhou Q., Verne M.L., Fields J.Z., Lefante J.J., Basra S., Salameh H., Verne G.N. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2019;68(6):996–1002. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315136.

52. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.
53. Song D.U., Ryu M.H., Chay K.O., Jung Y.D., Yang S.Y. et al. Effect of rebamipide on the glycosaminoglycan content of the ulcerated rat stomach. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;12(5):546–552. doi: 10.1111/j.1472-8206.1998.tb00984.x.
54. Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N., Isozaki Y., Kajikawa H., Takagi T. et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):469–477. doi: 10.1254/jphs.fp0071422.
55. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci*. 2004;49(2):202–209. doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
56. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250–1260. doi: 10.1007/s10620-017-4871-9.
57. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):55–62. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
58. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–1899. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105706/>.
59. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9): pii: E1498. doi: 10.3390/jcm8091498.
60. Pittayanon R., Leelakusolvong S., Vilaichone R.K., Rojborwongwitaya J., Treeprasertsuk S., Mairiang P. et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):15–26. doi: 10.5056/jnm18081.

### Информация об авторах:

**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: dna-mit8@mail.ru

**Дичева Диана Тодоровна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: di.di4eva@yandex.ru

### Information about the authors:

**Dmitry N. Andreev**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Bench Scientist, Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: dna-mit8@mail.ru dna-mit8@mail.ru

**Diana T. Dicheva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: di.di4eva@yandex.ru

## Сочетание функциональных заболеваний органов пищеварения

**Ю.О. Шульпекова**✉, ORCID: 0000-0002-5563-6634, e-mail: jshulpekova@gmail.com

**В.Ю. Русяев**, ORCID: 0000-0003-3373-0387, e-mail: slava.rusyaev@yandex.ru

**Д.А. Шептулин**, ORCID: 0000-0002-4042-5172, e-mail: lugburzag@yandex.ru

**Н.В. Шульпекова**, ORCID: 0000-0003-3628-2102, e-mail: nadshul@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Проблеме сочетания двух или нескольких функциональных заболеваний (ФЗ) органов пищеварения посвящено немало публикаций и крупных популяционных исследований. В материалах Римского консенсуса IV термин «перехлест ФЗ» применяется по отношению к случаям сочетаний в пределах одного органа и подчеркивается, что по современным представлениям синдром раздраженного кишечника в любой его форме следует скорее рассматривать как «континуум различных клинических вариантов». В качестве возможного объяснения существования перехлеста ФЗ рассматривают нарастание степени висцеральной гиперчувствительности, расширение зоны гиперчувствительности, прогрессирование моторных нарушений. При сочетании ФЗ число и интенсивность жалоб увеличиваются, снижаются показатели качества жизни, растет среднее число сопутствующих соматических симптомов и принимаемых препаратов. В составе сочетаний ФЗ чаще встречается функциональная диспепсия. При этом постпрандиальный дистресс-синдром чаще сочетается с синдромом раздраженного кишечника с запором, синдромом эпигастральной боли – с синдромом раздраженного кишечника с диареей, а также с эндоскопически негативной гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью. Помимо пищевых компонентов, особую роль в развитии висцеральной сенситизации отводят персистенции воспаления после перенесенной инфекции, воздействию глютена, нарушениям кишечного микробиома, условиям депрессии и тревоги. При сочетании двух или нескольких ФЗ органов пищеварения целесообразно выбирать методы лечения, направленные на устранение действия внутрипросветных раздражителей и формирование «болевого памяти». Применяются препараты, нормализующие кишечную перистальтику и секрецию, выбор которых определяется клиническим вариантом течения, пробиотики, а также средства, влияющие на состояние центральной нервной системы. При сочетании двух или нескольких ФЗ органов пищеварения целесообразно выбирать препараты, которые воздействуют на их общие патогенетические механизмы.

**Ключевые слова:** функциональные заболевания органов пищеварения, висцеральная гиперчувствительность, сочетание функциональных заболеваний, «болевая память», гистамин

**Для цитирования:** Шульпекова Ю.О., Русяев В.Ю., Шептулин Д.А., Шульпекова Н.В. Сочетание функциональных заболеваний органов пищеварения. *Медицинский совет.* 2020;(5):96–102. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-96-102.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Combination of functional disorders of the digestive organs

**Yulia O. Shulpekova**✉, ORCID: 0000-0002-5563-6634, e-mail: jshulpekova@gmail.com

**Vyacheslav Yu. Rusyaev**, ORCID: 0000-0003-3373-0387, e-mail: slava.rusyaev@yandex.ru

**Dmitriy A. Sheptulin**, ORCID: 0000-0002-4042-5172, e-mail: lugburzag@yandex.ru

**Nadezhda V. Shulpekova**, ORCID: 0000-0003-3628-2102, e-mail: nadshul@gmail.com

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

Many publications and major population studies have been devoted to the problem of combination of two or more functional disorders (FD) of digestive organs. The Rome Consensus IV applies the term “overlapping of FD” to cases of combinations within a single organ and stresses that the irritable bowel syndrome in any form should rather be regarded as a “continuum of different clinical variants” according to modern ideas. As a possible explanation for the existence of the overlap of FD the increase of visceral hypersensitivity, the expansion of the hypersensitivity zone, the progression of motor disorders are considered. With a combination of FD the number and intensity of complaints increases, the quality of life indicators decrease, the average number of concomitant somatic symptoms and drugs taken increases. Functional dyspepsia is more common in combinations of FD. At the same time, postprandial distress syndrome is more often combined with irritable bowel syndrome with constipation, epigastric pain syndrome with irritable bowel syndrome with diarrhea, and endoscopic-negative gastro-esophageal reflux disease. In addition to food components, a special role in the development of visceral sensitization is given to the persistence of inflammation after infection, gluten exposure, disorders of the intestinal microbiome, conditions of depression and anxiety. When two or more digestive organ FDs combine, it is advisable to choose the methods of treatment aimed at eliminating the action of intraluminal stimuli and the formation of “pain memory”. Drugs that normalize intestinal peristalsis

and secretion are used, the choice of which is determined by the clinical version of the course, probiotics, as well as the means that affect the state of the central nervous system. When two or more digestive organ FDs combine, it is advisable to choose medications that affect their general pathogenetic mechanisms.

**Keywords:** functional disorders of the digestive organs, visceral hypersensitivity, combination of functional disorders, “pain memory”, histamine

**For citation:** SHul'pekova YU.O., Rusyayev V.YU., Sheptulin D.A., SHul'pekova N.V. Combination of functional disorders of the digestive organs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):96–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-96-102.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В повседневной практике врачу нередко приходится встречаться со случаями сочетания двух или нескольких функциональных заболеваний (ФЗ) органов пищеварения (в статье для краткости употребляется термин «функциональные заболевания» взамен более корректного, но длинного «заболевания, обусловленные нарушением взаимодействия по оси „желудочно-кишечный тракт – центральная нервная система“»). Этой проблеме посвящено немало публикаций, в которых проводится анализ распространенности таких сочетаний, влияния на качество жизни, обращаемость к врачу и другие параметры [1–6]. В материалах Римского консенсуса IV применяется термин «перехлест ФЗ» (англ. – overlap). Однако в рассматриваемых случаях речь идет только о сочетаниях в пределах одного органа: признается возможность существовании гиперчувствительности к рефлюксу одновременно с гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью, вероятность развития смешанного типа функциональной диспепсии; представлена новая точка зрения, согласно которой синдром раздраженного кишечника следует рассматривать как континуум различных клинических вариантов [7]. В качестве возможного объяснения перехлеста ФЗ рассматривают нарастание степени висцеральной гиперчувствительности и расширение ее зоны, а также прогрессирование моторных нарушений [7].

В крупном перекрестном эпидемиологическом исследовании, проведенном в популяции экономически развитых стран, примерно у трети обследуемых установлено наличие хотя бы одного ФЗ по Римским критериям IV. В этой группе в 64% случаев отмечалось одно, в 24% – два, в 8% – три, в 4% – четыре ФЗ. Наиболее часто регистрировались ФЗ кишечника (≈80% случаев), ФЗ желудка и 12-перстной кишки (≈30%), аноректальные расстройства (≈21%), ФЗ пищевода (≈20%). Наиболее часто отмечались сочетания ФЗ кишечника, желудка и 12-перстной кишки, ФЗ кишечника и функциональных аноректальных расстройств (особенно при преобладании запора), ФЗ желудка, 12-перстной кишки и пищевода [2].

При сочетании ФЗ число и интенсивность жалоб увеличивается. При наличии лишь одного ФЗ доля пациентов со значительной выраженностью симптомов составляет порядка 22–30%, при сочетании двух она возрастает до 37–55%, при сочетании трех – до 65–73%. Растет доля пациентов, обращающихся за медицинской помощью в течение года: 30–50, 33–59 и 64–67% соответственно [8].

Для части пациентов с ФЗ характерно также наличие соматических жалоб, в частности хронической головной боли, хронической тазовой боли, боли в спине (без явных органических причин), дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, признаков интерстициального цистита и гиперактивного мочевого пузыря, фибромиалгии и даже фибрилляции предсердий, а также нервно-психических нарушений (тревоги, депрессии, бессонницы) [5]. По мере увеличения числа сочетанных ФЗ снижаются показатели качества жизни по шкале RHC-12, растет среднее число соматических симптомов; при сочетании 3–4 ФЗ оно, как правило, составляет уже 7–8. При этом отчетливо снижаются параметры физического и ментального компонентов качества жизни [2]. При сочетании трех-четырех ФЗ пациенты, в среднем, принимают 3–4 лекарственных препарата (против 1–2 препаратов при наличии 1–2 ФЗ). Повышается частота хирургических вмешательств (в среднем 0,7 на одного пациента с сочетанием 3–4 ФЗ против 0,35–0,42 на одного пациента при наличии 1–2 ФЗ). В составе сочетаний ФЗ и сочетаний с соматическими жалобами чаще всего встречается функциональная диспепсия; отмечено, что у таких больных чаще отмечаются указания на стрессовые ситуации в раннем возрасте [5].

Одно из наиболее типичных сочетаний – функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника (примерно 7–8% от всех случаев ФЗ функциональных заболеваний органов пищеварения). Постпрандиальный дистресс-синдром чаще сочетается с синдромом раздраженного кишечника с запором, синдромом эпигастральной боли – с синдромом раздраженного кишечника с диареей.

При синдроме эпигастральной боли наблюдается большая частота сочетания с неэрозивной рефлюксной болезнью (с доказанным наличием патологического рефлюкса) – до 50%, а эффект терапии ингибиторами протонной помпы в купировании диспепсии выражен более отчетливо [9]. Такое сочетание может объясняться расширением зоны висцеральной гиперчувствительности [7].

При сочетании функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника выше выраженность таких симптомов, как распирание в животе, чувство раннего насыщения, и ниже порог восприятия внутрипросветного давления в желудке в виде дискомфорта при раздувании баллона [10]. При обоих ФЗ клинические проявления усугубляются под влиянием алиментарных факторов – употреблении жирной пищи, глютена, олиго-, ди- и моно-

сахаридов (FODMAP), перца чили (в состав которого входит капсаицин), лука, шоколада, кофе, газированных напитков, майонеза, орехов, цитрусовых [11, 12]. При оценке с помощью Опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R у пациентов с сочетанием функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника более отчетливо, чем при изолированном синдроме раздраженного кишечника, выражены психопатологические черты – обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия, тревога, гневливость, фобии, параноидные идеи, психотизм [13].

Как упомянуто выше, сочетание ФЗ можно объяснить «расширением» поля сенситизации периферического отдела нервной системы к подпороговым раздражителям (химическим – пищевым компонентам, гормонам, веществам микробного происхождения, воспалительным медиаторам – и механическим), а также центральной сенситизацией [4].

## ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ

Развитие периферической сенситизации во многом обусловлено тем, что рецепторы первичных афферентных нервных волокон слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта являются полимодальными и возбуждаются от механических и химических стимулов, тогда как первичные афферентные нейроны глубоких слоев реагируют на механические стимулы (растяжение). В условиях повторного и избыточного воздействия  $H^+$ , капсаицина и других компонентов специй, температуры, биогенных аминов, простагландина  $E_2$  и других веществ, а также повторных спазмов и растяжения эфферентная импульсация усиливается. Периферические рецепторы «перестраиваются»; возрастает плотность ваниллоидных рецепторов 1-го типа (англ. – transient receptor potential vanilloid type 1, сокр. англ. – TRPV1), реагирующих на температурные стимулы, ионы водорода, капсаицин, и кислотозависимых ионных каналов (acid-sensitive ionic channels, ASIC), пуриnergических рецепторов (P2X), рецепторов простагландина  $E_2$  в слизистой пищевода, рецепторов к брадикинину; снижается порог возбудимости. В результате учащенной импульсации на синаптической поверхности интернейрона активируются NMDA-рецепторы (ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат), что создает основу для закрепления периферической сенситизации и формирования «болевого памяти» [4].

Отдельную роль в развитии висцеральной сенситизации отводят мастоцитам и эозинофилам, содержание которых в слизистой оболочке, наряду с Т-клетками, повышено у многих пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника с диареей. При этом также определяются ультраструктурные признаки ступенчатой дегрануляции мастоцитов; последнее характерно скорее для неаллергической активации тучных клеток [14].

Подобные изменения объясняют персистенцией после перенесенной инфекции, непереносимостью бел-

ков пшеницы, первичными или вторичными нарушениями микробиома [15].

Как функциональная диспепсия, так и синдром раздраженного кишечника в немалой доле случаев развиваются после перенесенной кишечной инфекции или паразитоза; в соответствии с этим затянувшееся воспаление, повышенная проницаемость эпителия и изменения состава микробиоты могут объяснять развитие последующей периферической сенситизации. Такая связь была прослежена еще в 1960-е гг., и сегодня подобные случаи обозначают как «постинфекционный вариант ФЗ». Многие исследователи рассматривают его как классическую модель, объясняющую развитие сенситизации и висцеральной гиперчувствительности. Наиболее велика роль сальмонеллезной инфекции: в течение ближайшего года функциональная диспепсия развивается у одного из 10, а синдром раздраженного кишечника – у одного из 7 пациентов, перенесших сальмонеллезный гастроэнтерит [16]. Есть мнение, что обострения ФЗ могут развиваться вследствие заселения таких распространенных во внешней среде условно патогенных для взрослого человека простейших, как *Blastocystis hominis hominis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia* [17]. Описана ассоциация случаев СРК без запора с обнаружением спирохеты *Brachyspira* в биоптатах толстой кишки. По данным шведских исследователей, этот микроорганизм выявляется в общей популяции в частотой 2%; при СРК встречается более чем в 3 раза чаще, чем у здоровых, а косвенными признаками инфицирования могут быть повышенное содержание эозинофилов и увеличение лимфоидных скоплений толстой кишки [18, 19].

Значительные изменения со стороны мастоцитов побудили американских экспертов по проблеме ФЗ органов пищеварения провести анализ частоты сочетания ФЗ с atopическими заболеваниями. При анализе 23471 истории болезни показано, что если у лиц без atopических заболеваний ФЗ регистрируются с вероятностью  $\approx 0,3$ , при наличии atopии частота ФЗ растет, достигая 0,6 при сочетании трех ФЗ. При отдельном анализе частоты встречаемости бронхиальной астмы, экземы, ринита, конъюнктивита показана та же закономерность [20]. Авторы этого исследования предлагают выделять особый, «атопический» вариант ФЗ. Поскольку мастоциты реагируют не только на иммунные, но и на неиммунные стимулы, можно предположить, что спектр раздражителей при ФЗ органов пищеварения не ограничивается специфическим IgE и может включать компоненты микроорганизмов, а также вещества, продуцируемые клетками-участниками неаллергического воспаления (Т-клетки, IgG, комплемент C5a) [21]. Провоцировать появление симптомов может прием продуктов, богатых гистаминолибераторами.

## ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ

В развитии центральной сенситизации, помимо врожденных особенностей, важную роль играют перенесенные стрессы (особенно в раннем периоде жизни) и

неправильно сформированное противострессовое «совладающее поведение» (англ. – roog coping), что, в свою очередь, связано с особенностями воспитания и предыдущим опытом [4, 5]. В результате формируется «фенотип, предрасположенный к боли» [22]. Структуры центральной нервной системы, вовлеченные в формирование сенситизации к боли, включают, прежде всего, отделы лимбической системы, нейро-эндокринные центры гипоталамуса, блуждающий нерв.

Как показали функциональные методы нейровизуализации, в происхождение хронических болевых синдромов, в том числе ФЗ органов пищеварения, вовлечены такие области мозга и функциональные связи, как первичная сенсомоторная кора, средняя и задняя поясная кора, островок, средняя префронтальная кора, таламус и др. [23]. Эти области отчасти вовлечены в реализацию когнитивных, эмоциональных, исполнительных и поведенческих функций, контроля внимания и общего гомеостаза. Устойчивые функциональные связи формируют своеобразный «нейроматрикс» хронической боли [24]. В работах с электроэнцефалографией показано, что ощущение боли может «управляться» эмоциональными стимулами и повышенной активностью внимания [25].

Вообще при хронических болевых синдромах центрального происхождения (как ФЗ органов пищеварения, так и болях соматического типа) описаны нарушения нисходящей антиноцицептивной регуляции, избыточная глутаматергическая стимуляция, возможная пониженная чувствительность к эндогенным опиоидам [22]. При ФЗ сенситизация ассоциирована с нарушениями моторики, однако остается неясным, носят ли они первичный или реактивный характер [4]. Как показано в экспериментах, в результате повторяющихся спазмов и растяжений мышечных волокон желудочно-кишечного тракта выделяются фактор роста нервов (англ. – nerve growth factor, NGF), мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), активируется циклооксигеназа 2-го типа и наблюдается гиперпродукция простагландина E2; все это создает условия для сенситизации нейронов заднего рога спинного мозга [26].

Вследствие того, что механизмы сенситизации играют определенную роль и в происхождении симптомов органических заболеваний, возникают сложности в дифференциальной диагностике ФЗ. Для исключения органических заболеваний принципиальное значение имеет исключение «симптомов тревоги» и оценка результатов эмпирической терапии [27, 28]. Нередко вызывает сложности дифференциальная диагностика неэрозивной рефлюксной болезни и ФЗ пищевода – функциональной изжоги и гиперчувствительности к рефлюксу. При всех этих состояниях снижен порог чувствительности к разнообразным стимулам, включая воздействие слюны, тепла и растяжения [29]. При «эндоскопически негативной изжоге», помимо оценки ответа на терапию ингибиторами протонной помпы, показано проведение дополнительных исследований – эндоскопии с биопсией пищевода, суточной рН-метрии/рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения [30].

Дифференциальная диагностика функциональной диспепсии требует исключения инфекции *Helicobacter pylori* [28, 31].

В связи с тем, что расспрос пациентов не всегда носит достаточно целенаправленный характер и не выявляются показания к проведению высокоинформативных инструментальных методов диагностики – аноректальной манометрии и дефекографии, в повседневной практике недостаточно распознаются аноректальные расстройства. В то же время эта проблема чрезвычайно актуальна [32].

Алгоритмы обследования и ведения пациентов, рекомендованные в материалах Римского консенсуса, представлены на *рис. 1, 2* и в *табл.*

● **Таблица.** Принципы лечения синдрома раздраженного кишечника исходя из доминирующих симптомов (по материалам Римского консенсуса IV; некоторые из указанных препаратов не зарегистрированы в России) [27]

● **Table.** Principles of irritable bowel syndrome treatment based on dominant symptoms (according to Roman consensus IV; some of these drugs are not registered in Russia) [27]

Симптом	Группа препаратов	Примеры, дозировки
Диарея	Агонисты опиоидных рецепторов	Лоперамид 2–4 мг «по требованию»
	Диета	Ограничить/исключить потребление глютена, ограничить фруктоолиго-, ди-, моносахариды и сахарные спирты (FODMAP)
	Секвестранты желчных кислот	Холестирамин 9 г 2–3 р/д Колестипол 2 г 1–2 р/д Колесевелам 950 мг 1–2 р/д
	Пробиотики	Различные типы
	Антибиотики	Рифаксимин 1600 мг в день 14 дней
	5-HT <sub>3</sub> -антагонисты	Алосетрон Ондансетрон
	Смешанные опиоидные агонисты-антагонисты	Элуксадолин
Запор	Псиллиум	До 30 г в день
	ПЭГ	17–34 г в день
	Активаторы хлоридных каналов	Любипростон
	Агонисты рецепторов гуанилатциклазы типа C	Линаклотид
Боль в животе	Спазмолитики	Отилониум Мебеверин
	Эфирное масло перечной мяты	В капсулах
	Трициклические антидепрессанты	Дезипрамин 25–100 мг на ночь Амитриптилин 10–50 мг на ночь
	СИОЗС	Пароксетин 10–40 мг 1 р/д Сертралин 25–100 мг 1 р/д Циталопрам 10–40 мг 1 р/д

## СОЧЕТАНИЕ ДВУХ ИЛИ НЕСКОЛЬКИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

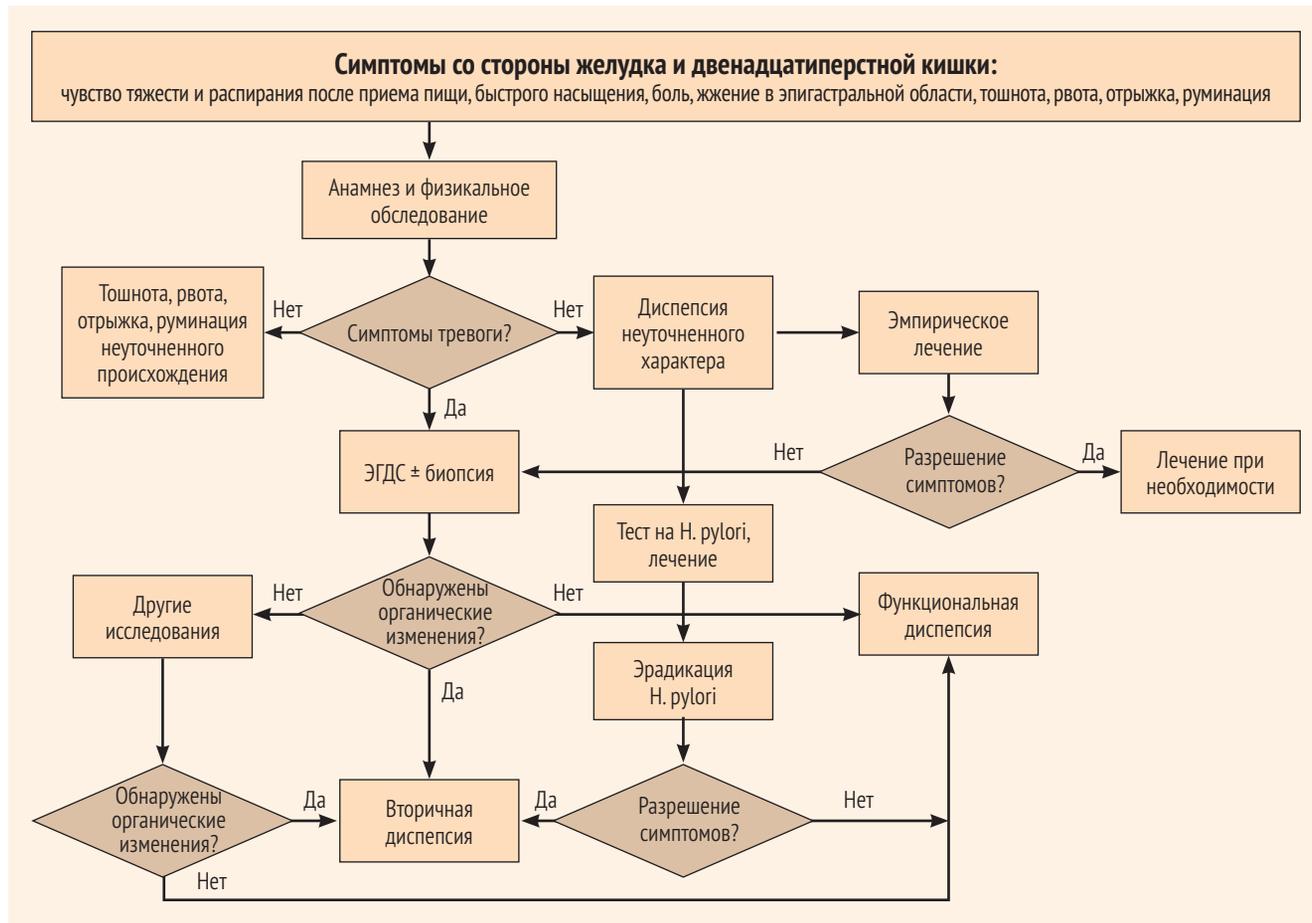
При сочетании двух или нескольких ФЗ органов пищеварения целесообразно выбирать препараты, которые воздействуют на их общие патогенетические механизмы [3]. Нередко проводится пошаговый подбор оптимальной диеты и лекарственных средств; выбирая метод лечения, врач старается придерживаться комплексного подхода с устранением действия внутрипросветных раздражителей и устранением дополнительных факторов, направленных на формирование «болевого памяти». Примером препаратов подобного действия выступают препараты, содержащие аффинно очищенные антитела к цитокину – фактору некроза опухоли- $\alpha$  (наиболее агрессивному провоспалительному медиатору), антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (вовлеченному в механизмы серотониновой регуляции и «болевого памяти») и антитела к гистамину (ответственного за быстрое развитие боли, нарушений моторики и секреции) [33]. Экспериментально показа-

но, что эти компоненты модифицируют активность лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами: антитела к белку S-100 – с серотониновыми рецепторами и сигма-1 рецепторами; антитела к фактору некроза опухоли- $\alpha$  – с рецепторами этого цитокина; антитела к гистамину – с H4-гистаминовыми рецепторами.

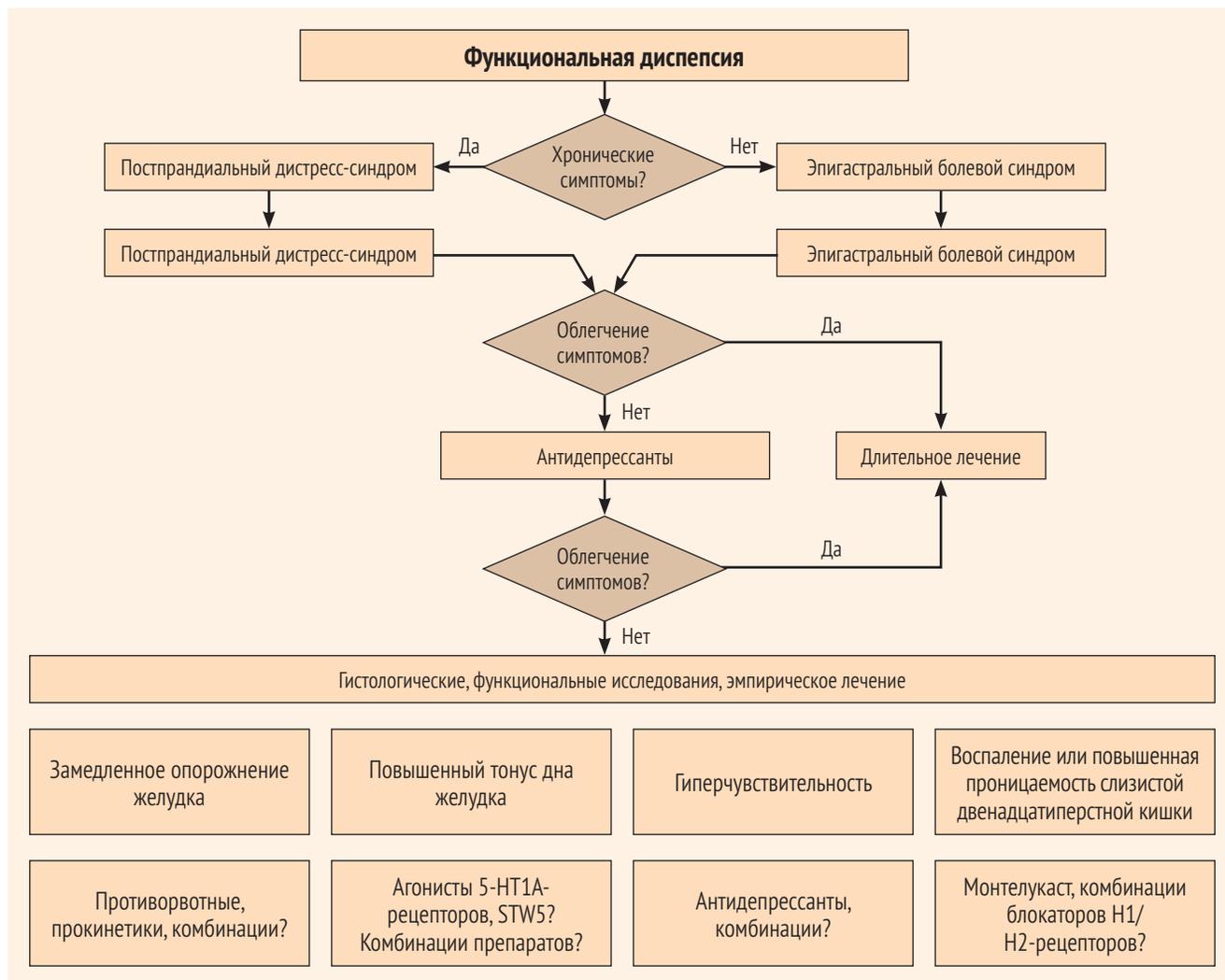
### ВЫВОДЫ

Таким образом, наши представления о функциональных заболеваниях органов пищеварения в последние годы стали развиваться в направлении более общего и универсального понимания патогенеза и клинических проявлений. По мере изучения механизмов висцеральной гиперчувствительности, в частности роли воспаления минимальных градаций, энтероэндокринных клеток, нарушений вагусной иннервации, становится ясным, что подобные изменения, вероятнее всего, не будут ограничиваться лишь одним участком – только верхними или нижними отделами пищеварительной системы. Нарушения по оси «желудочно-кишечный тракт – централь-

- **Рисунок 1.** Общие принципы обследования пациента с симптомами заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (по материалам Римского консенсуса IV; некоторые из указанных препаратов не зарегистрированы в России) [28]
- **Figure 1.** General principles of examination of a patient with symptoms of upper gastrointestinal tract disease (based on the materials of the Roman Consensus IV; some of these drugs are not registered in Russia) [28]



- **Рисунок 2.** Общие принципы ведения пациентов с функциональной диспепсией (по материалам Римского консенсуса IV; некоторые из указанных препаратов не зарегистрированы в России) [28]
- **Figure 2.** General principles of management of patients with functional dyspepsia (based on the materials of the Roman Consensus IV; some of these drugs are not registered in Russia) [28]



ная нервная система» логичнее представлять как единый континуум, в котором клиническая манифестация в отдельных обстоятельствах происходит на уровне пищевода и желудка, в другой период и в других обстоятельствах – на уровне толстой кишки. Внимательное наблюдение таких пациентов в течение многих лет, безуслов-

но, поможет лучше понять закономерности течения ФЗ и разработать новые эффективные подходы к их лечению и профилактике.

Поступила / Received: 10.12.2019  
 Поступила после рецензирования / Revised: 26.12.2019  
 Принята в печать / Accepted: 30.12.2019

#### Список литературы / References

1. Lee S.W., Chang C.S., Lien H.C., Peng Y.C., Wu C.Y., Yeh H.Z. Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Presentation and Quality of Life of Patients with Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease. *Med Princ Pract.* 2015;24(5):491–495. doi: 10.1159/000431370.
2. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(1):86–96. doi: 10.1038/ajg.2017.421.
3. Suzuki H., Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – are both diseases mutually exclusive? *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):360–365. doi: 10.5056/jnm.2011.17.4.360.
4. Kim S.E., Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(10):895–913. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01993.x.
5. Fujiwara Y., Arakawa T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(4):447–457. doi: 10.5056/jnm14080.
6. Wu W., Guo X., Yang Y., Peng L., Mao G., Qurratulain H. et al. The prevalence of functional gastrointestinal disorders in the chinese air force population. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:497585. doi: 10.1155/2013/497585.
7. Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2017;23(2):151–163. doi: 10.5056/jnm16214.
8. Vakil N., Stelwagon M., Shea E.P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US pop-

- ulation. *United European Gastroenterology Journal*. 2016;4(3):413–422. doi: 10.1177/2050640615600114.
9. Xiao Y.L., Peng S., Tao J., Wang A.J., Lin J.K., Hu P.J., Chen M.H. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2626–2631. doi: 10.1038/ajg.2010.351.
  10. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B., Janssens J., Tack J. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterology*. 2004;99(6):1152–1159. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30040.x.
  11. Duncanson K.R., Talley N.J., Walker M.M., Burrows T.L. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(3):390–407. doi: 10.1111/jhn.12506.
  12. El-Salhy M., Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2015;14:36. doi: 10.1186/s12937-015-0022-3.
  13. Piacentino D., Cantarini R., Alfonsi M., Badiali D., Pallotta N., Biondi M., Corazziari E.S. Psychopathological features of irritable bowel syndrome patients with and without functional dyspepsia: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:94. doi: 10.1186/1471-230X-11-94.
  14. Vanheel H., Vicario M., Boesmans W., Vanuytsel T., Salvo-Romero E., Tack J., Farré R. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Sci Rep*. 2018;8(1):5383. doi: 10.1038/s41598-018-23620-y.
  15. Jung H.K., Talley N.J. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):345–354. doi: 10.5056/jnm18060.
  16. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A., Vinyet J., Ibañez A., Coderch J., Perona M. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):98–104. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.012.
  17. Shariati A., Fallah F., Pormohammad A., Taghipour A., Safari H., Chirani A.S. et al. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8550–8569. doi: 10.1002/jcp.27828.
  18. Walker M.M., Talley N.J., Inganäs L., Engstrand L., Jones M.P., Nyhlin H. et al. Colonic spirochetosis is associated with colonic eosinophilia and irritable bowel syndrome in a general population in Sweden. *Hum Pathol*. 2015;46(2):277–283. doi: 10.1016/j.humpath.2014.10.026.
  19. Tsinganou E., Gebbens J.O. Human intestinal spirochetosis – a review. *Ger Med Sci*. 2010;8:Doc01. doi: 10.3205/000090.
  20. Jones M.P., Walker M.M., Ford A.C., Talley N.J. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23471 patients in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):382–391. doi: 10.1111/apt.12846.
  21. Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H., Baig M.S., Khan M., Mathias C.B. et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Front Immunol*. 2018;9:1873. doi: 10.3389/fimmu.2018.01873.
  22. Spiegel D.R., Chatterjee A., McCroskey A.L., Ahmadi T., Simmelink D., Oldfield E.C. et al. A Review of Select Centralized Pain Syndromes: Relationship With Childhood Sexual Abuse, Opiate Prescribing, and Treatment Implications for the Primary Care Physician. *Health Serv Res Manag Epidemiol*. 2015;2. doi: 10.1177/233392814567920.
  23. Zeng F., Qin W., Liang F., Liu J., Tang Y., Liu X. et al. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity. *Gastroenterology*. 2011;141(2):499–506. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.003.
  24. Davis K.D., Flor H., Greeley H.T., Iannetti G.D., Mackey S., Ploner M. et al. Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:624–638. doi: 10.1038/nrneuro.2017.122.
  25. Ploner M., Sorg C., Gross J. Brain Rhythms of Pain. *Trends Cogn Sci*. 2017;21(2):100–110. doi: 10.1016/j.tics.2016.12.001.
  26. Lin Y.M., Li F., Choudhury B., Winston J.H., Sarna S.K., Shi X.Z. Effects of mechanical stress on myenteric neurons in the colon. *Gastroenterology*. 2014;146(5):S-91. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60330-9.
  27. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
  28. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
  29. Reddy H., Staahl C., Arendt-Nielsen L., Gregersen H., Drewes A.M., Funch-Jensen P. Sensory and biomechanical properties of the esophagus in non-erosive reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(4):432–540. doi: 10.1080/00365520600973099.
  30. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1368–1379. Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9938>.
  31. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А., Лапина Т.Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40–54. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9886>.
  32. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):40–54. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9886>.
  33. Ribas Y., Saldaña E., Martí-Ragué J., Clavé P. Prevalence and pathophysiology of functional constipation among women in Catalonia, Spain. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(12):1560–1569. doi: 10.1097/dcr.0b013e31822cb5c2.
  34. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В., Андреев Д.Н., Шестаков В.А., Караулов С.А. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). *Consilium Medicum*. 2016;18(8):19–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27542967>.
  35. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В., Андреев Д.Н., Шестаков В.А., Караулов С.А. Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (a comparative study). *Consilium Medicum*. 2016;18(8):19–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27542967>.

### Информация об авторах:

**Шульпекова Юлия Олеговна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [jshulpekova@gmail.com](mailto:jshulpekova@gmail.com)

**Русяев Вячеслав Юрьевич**, студент 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [slava.rusyayev@yandex.ru](mailto:slava.rusyayev@yandex.ru)

**Шептулин Дмитрий Аркадьевич**, студент 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [lugburzag@yandex.ru](mailto:lugburzag@yandex.ru)

**Шульпекова Надежда Владимировна**, студентка 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [nadshul@gmail.com](mailto:nadshul@gmail.com)

### Information about the authors:

**Yulia O. Shulpekova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [jshulpekova@gmail.com](mailto:jshulpekova@gmail.com)

**Vyacheslav Yu. Rusyayev**, sixth-year student of the International School “Medicine of the Future”, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [slava.rusyayev@yandex.ru](mailto:slava.rusyayev@yandex.ru)

**Dmitriy A. Sheptulin**, sixth-year student of the International School “Medicine of the Future”, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [lugburzag@yandex.ru](mailto:lugburzag@yandex.ru)

**Nadezhda V. Shulpekova**, sixth-year student of the International School “Medicine of the Future”, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [nadshul@gmail.com](mailto:nadshul@gmail.com)

# Клиническая эффективность препаратов на основе пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii*

**В.Н. Дроздов**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozдов@yandex.ru

**К.И. Арефьев**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1436-6671, e-mail: kiarefev@gmail.com

**С.Ю. Сереброва**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

**Е.В. Ших**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

## Резюме

Микрофлора кишечника в свете интегральной совокупности знаний о ее значимости для организма человека рассматривается в настоящее время как дополнительный «виртуальный» орган, продуцирующий множество биологически активных соединений, влияющих на различные свойства и функции макроорганизма: ферментацию неперевариваемых пищевых полисахаридов, поддержание оптимальных значений внутрипросветного pH и «кишечного барьера», активность иммунной системы, витаминный статус, энергетический гомеостаз, ангиогенез. *Saccharomyces boulardii* не является представителем естественной микрофлоры кишечника человека, но, применяемый как пробиотик, взаимодействует с ней, восстанавливая баланс короткоцепочечных жирных кислот, снижая уровни бактериальных токсинов, действуя как суррогатная нормальная микрофлора до момента восстановления и замещения естественными ее представителями. *S. boulardii* обладает иммуностимулирующей и противовоспалительной активностью. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность применения *S. boulardii* при коррекции патологических состояний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Candida albicans*, *Salmonella typhimurum*, *Yersinia enterocolitum*, простейшими рода *Entamoeba*, а также при лечении синдрома раздраженного кишечника и антибиотик-ассоциированной диареи. Эффективность лекарственного препарата, содержащего *S. boulardii*, продемонстрирована в статье результатами клинических исследований и клиническим примером. Этот лекарственный препарат зарекомендовал себя как высокоэффективное и безопасное пробиотическое средство, позволяющее предотвращать и лечить ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта, обладающее физиологически-оптимизированным фармакодинамическим эффектом, имитирующим защитные свойства нормальной микрофлоры кишечника человека. При использовании лекарственного препарата, содержащего *S. boulardii*, как у взрослых, так и у детей не наблюдаются серьезные побочные эффекты, что расширяет возможности его безопасного применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** *Saccharomyces boulardii*, пробиотики, дисбактериоз, эффективность пробиотиков, воспалительные заболевания кишечника, клостридиальный колит, антибиотик-ассоциированная диарея, синдром раздраженного кишечника

**Для цитирования:** Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. Клиническая эффективность препаратов на основе пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii*. *Медицинский совет*. 2020;(5):104–112. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-104-112.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical efficacy of drugs based on probiotic strains of *Saccharomyces boulardii*

**Vladimir N. Drozdov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozдов@yandex.ru

**Konstantin I. Arefev**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1436-6671, e-mail: kiarefev@gmail.com

**Svetlana Yu. Serebrova**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

**Evgenia V. Shikh**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

<sup>1</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, bld. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

## Abstract

Intestinal microflora in terms of the integral body of knowledge about its importance for the human body is now considered as an additional “virtual” organ, producing many biologically active compounds that affect the various properties and functions of the macroorganism: fermentation of non-digestible food polysaccharides, maintenance of the optimal values of the intra-lumen pH and “intestinal barrier”, the activity of the immune system, vitamin status, energy homeostasis, angiogenesis. *Saccharomyces boulardii* is not a representative of the natural microflora of the human intestine, but, used as a probiotic, interacts with it, restoring the balance of short-chain fatty acids, reducing the levels of bacterial toxins, acting as a surrogate normal microflora until it is restored and replaced by natural representatives. *S. boulardii* has immunostimulating and anti-inflammatory activity. The results of clinical studies have demonstrated the effectiveness of *S. boulardii* in correcting pathological conditions associated with *Helicobacter*

*pylori*, *Clostridium difficile*, *Candida albicans*, *Salmonella typhimurum*, *Yersinia enterocolitium*, protozoa *Entamoeba* and in treating irritable bowel syndrome and antibiotic-associated diarrhea. The efficacy of a drug containing *S. boulardii* has been demonstrated in the article by clinical studies and a clinical example. This drug has proven to be a highly effective and safe probiotic agent for the prevention and treatment of a number of diseases of the gastrointestinal tract with physiologically optimized pharmacodynamic effect that simulates the protective properties of normal human intestinal microflora. When using a drug containing *S. boulardii*, both adults and children do not have serious side effects, which increases the possibility of its safe use in clinical practice.

**Keywords:** *Saccharomyces boulardii*, probiotics, dysbacteriosis, efficiency of probiotics, inflammatory bowel diseases, clostridial colitis, antibiotic-associated diarrhea, irritable bowel syndrome

**For citation:** Drozdov V.N., Arefev K.I., Serebrova S.YU., Shikh E.V. Clinical efficacy of drugs based on probiotic strains of *Saccharomyces boulardii*. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):104–112. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-104-112.

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время после многочисленных исследований доказано огромное значение кишечной микрофлоры для организма человека. В первую очередь стоит отметить, что микрофлору человека нужно рассматривать как дополнительный «виртуальный» орган, продуцирующий множество метаболитов, влияющих на различные функции организма [1, 2]. Исследования на животных [3] и человеческой популяции дают возможность более подробного изучения этих функций и их связи с состоянием здоровья [4]. Приблизительно 100 трлн микроорганизмов заселяют желудочно-кишечный тракт человека, что в 10 раз больше собственных клеток организма человека [5, 6]. В ряде исследований была показана связь между здоровьем и питанием человека с метаболической способностью кишечной микробиоты [7]. Микрофлора человека выполняет различные функции в организме человека. К ним можно отнести поддержание нормальной работы иммунной системы, продукцию витаминов, ферментацию неперевариваемых пищевых полисахаридов, поддержание энергетического гомеостаза, участие в ангиогенезе, синтез метаболитов и незаменимых аминокислот и поддержание целостности «кишечного барьера» [8].

## ОСОБЕННОСТИ И ФУНКЦИИ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

Микробиота кишечника обеспечивает ферментацию неусваиваемых субстратов, таких как пищевые волокна и эндогенный кишечный муцин. Их ферментация поддерживает рост специализированных микроорганизмов, которые производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и газы [9]. КЦЖК обеспечивают стабильность кишечной микрофлоры за счет поддержания оптимальных значений pH в просвете толстой кишки, регуляции моторики кишки, нормализации гемодинамики в ней, блокировки рецепторов эпителиоцитов, улучшают всасывание минералов и препятствуют колонизации кишечника условно-патогенной флорой [10].

Ферменты микрофлоры способствуют метаболизму желчных кислот, генерируя неконъюгированные и вторичные желчные кислоты, которые действуют как сигнальные молекулы и метаболические регуляторы, влия-

ющие на важные метаболические пути организма [11]. Другие специфические продукты кишечной микрофлоры непосредственно влияют на здоровье человека. Примерами являются триметиламин и индолепропионовая кислота. Продукция триметиламина из экзогенного фосфатидилхолина и карнитина (из мяса и молочных продуктов) зависит от кишечной микробиоты, и, следовательно, их количество в крови варьируемо у разных людей. Триметиламин окисляется в печени до триметиламин-N-оксида, который ассоциирован с риском атеросклероза и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [12]. Индолепропионовая кислота высоко коррелирует с потреблением пищевых волокон [13] и обладает мощной антиоксидантной активностью *in vitro* [14], которая, по всей видимости, снижает риск заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа [13].

Также одной из важнейших функций микрофлоры является способность синтезировать витамины [15, 16]. Благодаря исследованиям на безмикробных, обычных грызунах и на добровольцах было продемонстрировано, что кишечная микробиота может синтезировать определенные витамины, в частности витамины группы К и витамины группы В, включая биотин, кобаламин, фолаты, никотиновую кислоту, пантотеновую кислоту, пиридоксин, рибофлавин и тиамин [17].

Благодаря исследованиям на безмикробных животных доказана иммуностимулирующая функция микрофлоры кишечника. Центральная роль кишечной микробиоты в формировании местного иммунитета слизистой оболочки существенна, учитывая, что слизистая оболочка кишечника представляет собой огромную поверхность, которая контактирует с антигенами внешней среды [18]. Бактерии микрофлоры создают антигенную нагрузку, которая играет важную роль в созревании иммунной системы и модулировании ее реакций. Многие условно-патогенные микроорганизмы обладают выраженной иммуногенной функцией, способствуя развитию лимфоидной ткани и местного иммунитета [19]. С другой стороны, избыток условно-патогенной флоры может привести к нарушению функций организма и развитию различных заболеваний. Этому препятствует антиколонизационная функция микрофлоры кишечника, которая заключается в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и участки связывания, а также продукция нормальной микро-

флорой определенных веществ, ингибирующих рост патогенной флоры [20].

Гомеостатический баланс кишечной микрофлоры чрезвычайно важен для человека, однако если в составе микрофлоры происходят изменения, которые вызывают резкий дисбаланс между полезными и потенциально патогенными бактериями, кишечник становится уязвимым для поражения патогенными штаммами микроорганизмов. Этот дисбаланс в микробном равновесии называется «дисбиоз», который в дальнейшем был определен как нарушение гомеостаза кишечной микробиоты из-за дисбаланса в самой флоре, изменений ее функционального состава и метаболической активности или изменений в ее локальном распределении [21, 22]. Дисбиоз может быть условно разделен на три различных типа: 1) потеря полезных микроорганизмов, 2) чрезмерный рост потенциально вредных микроорганизмов и 3) потеря общего микробного разнообразия [23]. Было установлено, что эти три типа не являются взаимоисключающими и могут встречаться одновременно, что является наиболее частым явлением [24]. Причинами, приводящими к дисбиозу, могут быть различные факторы окружающей среды, такие как изменение рациона питания, радиационное облучение, прием различных препаратов, попадание токсинов и патогенных микроорганизмов в кишечник, а также физический и эмоциональный стресс [25–29]. Дисбиоз был вовлечен в широкий спектр заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [23], сахарный диабет 1-го и 2-го типа, ожирение [30], аутоиммунные [31] и неврологические [32] заболевания, некротический энтероколит [33], колоректальный рак [34], псевдомембранозный колит [35] и синдром раздраженного кишечника (СРК) [36].

## ПРОБИОТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ SACCHAROMYCES BOULARDII

*Saccharomyces boulardii* были обнаружены французским микробиологом Анри Буларом в 1920 г., когда он находился в Индокитае в поисках новых штаммов дрожжей, которые могли бы использоваться в процессах ферментации. Во время его пребывания в Индокитае возникла вспышка холеры, и он заметил, что люди, которые пили специальный чай, не заболели. Этот чай был изготовлен из кожуры тропических фруктов личи и мангустинов. Французскому ученому удалось выделить главный компонент – это был особый штамм дрожжей, который он назвал *Saccharomyces boulardii*. Патент на эти дрожжи был куплен лабораторией Biocodex в 1947 г., которая начала исследовать этот штамм дрожжей в качестве пробиотика. С каждым годом интерес к *S. boulardii* увеличивался, о чем свидетельствует растущее число научных публикаций, охватывающих как доклинические работы, посвященные механизмам действия, фармакокинетику, ранним исследованиям безопасности и дозы на животных, так и исследования на людях, в том числе и на детях. Кроме того, в настоящее время в разных

странах проводится множество рандомизированных контролируемых клинических испытаний, в которых изучают безопасность и эффективность *S. boulardii* у детей и у взрослых при различных заболеваниях [37].

Пробиотики могут быть как бактериальными, так и дрожжевыми. Дрожжевые пробиотики, такие как *S. boulardii*, отличаются от бактериальных пробиотиков физиологической структурой, размером, отсутствием резистентности и чувствительности к антибактериальным препаратам [38]. Преимущество пробиотиков заключается в том, что они представляют собой живые организмы, которые в большинстве случаев достигают органов-мишеней. *S. boulardii* имеет несколько различных механизмов действия, которые можно разделить на три основные группы: люминальное действие (действие в просвете кишечника), трофическое действие и слизисто-противовоспалительное сигнальное действие [39, pp. 1–24, 40–41]. Внутри просвета кишечника *S. boulardii* может влиять на патогенные токсины, препятствовать прикреплению патогенов, взаимодействовать с нормальной микробиотой и способствовать восстановлению уровня КЦЖК. *S. boulardii* также может действовать в качестве иммунного регулятора как внутри просвета кишечника, так и системно. *S. boulardii* может влиять на патогенез заболевания в просвете кишечника благодаря некоторым механизмам: либо блокируя сайты рецепторов токсина [42], либо действуя в качестве рецептора-приманки для патогенного токсина [43], либо путем прямого уничтожения патогенного токсина. Castagliuolo и соавторы обнаружили сериновую протеазу 54 kDa, продуцируемую *S. boulardii*, непосредственно разлагающую токсин *C. difficile* A и B [44]. Vuts с соавторами обнаружили, что фосфатаза 63 kDa, продуцируемая *S. boulardii*, разрушает эндотоксин патогенной кишечной палочки [45]. Несколько исследователей показали, что *S. boulardii* может ослаблять действие холерного токсина, и это может быть связано с белком 120 kDa, продуцируемым *S. boulardii* [46, 47]. *S. boulardii* может напрямую ингибировать рост таких патогенных микроорганизмов, как *Candida albicans*, *Salmonella typhimurum*, *Yersinia enterocolitum*, *Aeromonas hemolysin* [48, 49]. *S. boulardii* также может действовать на кишечную стенку, улучшая плотность соединения между энтероцитами, тем самым сохраняя целостность и функцию кишечного барьера [50, 51]. Wu и соавторы обнаружили уменьшение гиперплазии крипт и повреждения энтероцитов у мышей при колите, вызванном *Citrobacter rodentium*, при лечении *S. boulardii* в течение 7 дней [51]. Garcia Vilela и соавторы обнаружили снижение кишечной проницаемости у пациентов с болезнью Крона, получавших *S. boulardii* в течение 4 месяцев, по сравнению с группой плацебо [52].

Как упоминалось ранее, нормальная микрофлора кишечника выполняет антиколонизационную функцию. Вследствие приема антибактериальных препаратов или после перенесенного заболевания желудочно-кишечного тракта эта функция нарушается, а ее восстановление, как правило, занимает от шести до восьми недель [53].

Пробиотики имеют уникальную функцию, действуя как суррогатная нормальная микрофлора до тех пор, пока не будет достигнуто восстановление собственной микрофлоры. *S. boulardii* не влияет на нормальную микрофлору здоровых людей [54, 55], напротив, когда пациентам с диареей или мышам, получавшим антибактериальные препараты, назначают *S. boulardii*, нормальная микрофлора восстанавливается значительно быстрее [55, 56].

Было показано, что *S. boulardii* способны увеличивать количество КЦЖК, продукция которых подавляется во время болезни, что указывает на способность *S. boulardii* улучшать ферментацию в толстом кишечнике [54, 57, 58].

*S. boulardii* также могут регулировать иммунный ответ, действуя как иммуностимулятор или уменьшая провоспалительные реакции. *S. boulardii* может вызывать повышение уровня секреторного IgA в кишечнике [59, 60–62] и сывороточных IgG к токсинам А и В *C. difficile* [63]. Chen и соавторы обнаружили, что *S. boulardii* блокирует активацию киназ ERK1/2 и MAP, которые обычно стимулируют выработку IL-8 и некроз клеток, на моделях петли подвздошной кишки у мышей и в моделях *in vitro* [64]. Также было показано, что *S. boulardii* вызывает захват Т-хелперов в брыжеечные лимфатические узлы, тем самым уменьшая воспаление [65].

В метаанализе 14 РКИ, включающих 1671 пациента, оценивалась роль пробиотиков в эрадикации *H. pylori* [66]. У пациентов с инфекцией *H. pylori* добавление пробиотиков улучшало показатели эрадикации и уменьшало связанные с лечением побочные эффекты и отдельные симптомы [66]. В одном РКИ, включенном в этот метаанализ, сообщалось, что одновременный прием *S. boulardii* у пациентов, получающих тройную эрадикационную терапию, снижает риск возникновения диареи [67]. *S. boulardii* индуцирует морфологические изменения в клетках *H. pylori* посредством клеточного повреждения [68]. Было показано, что *S. boulardii* вызывает снижение колонизации *H. pylori* у инфицированных детей на 12% [69]. Таким образом, нельзя уверенно утверждать, что *S. boulardii* могут быть эффективными для эрадикации *H. pylori*, но, опираясь на данные РКИ и метаанализов, можно говорить об эффективности применения *S. boulardii* для снижения побочных эффектов стандартной тройной эрадикационной терапии.

Пробиотические продукты, содержащие *S. boulardii*, успешно применяются и при острой диарее. Два РКИ с использованием *S. boulardii* показали, что этот пробиотик может быть эффективен при лечении острой диареи у взрослых из-за множества причин и может значительно снизить степень тяжести диареи по сравнению с группой контроля [70, 71]. Mansour-Ghaneaï и др. [72] исследовали 57 пациентов с острой дизентерией *Entamoeba*. Пациенты были рандомизированы в две группы: получавших *S. boulardii* и группу контроля. Обе группы также получали метронидазол и йодохинол в течение 10 дней. К концу четырех недель все пациенты, получавшие *S. boulardii*, достигли выздоровления; среди тех, кто не получал *S. boulardii*, – 19%. К сожалению, так

как испытаний в этой области мало, а этиология заболевания в испытаниях была разной, можно сделать только ограниченные выводы. РКИ, проведенное у 100 госпитализированных детей, показало, что лечение *S. boulardii* в течение 5 дней значительно сокращает частоту стула и среднюю продолжительность острой диареи, а также нормализует характер стула [72]. Одно РКИ относительно эффективности *S. boulardii* в профилактике острой диареи включало 100 детей с острой водянистой диареей и продемонстрировало значительную разницу в частоте эпизодов диареи в группе, получавшей *S. boulardii*, и группе контроля в течение 2 месяцев наблюдения [73]. Метаанализ, основанный на 5 РКИ, включавших 619 участников [73–75], показал, что *S. boulardii* значительно сокращает продолжительность острой диареи у детей и снижает риск длительной диареи по сравнению с группой контроля [76]. Метаанализ семи РКИ, включавших 944 участника, показал сокращение продолжительности острой диареи у детей, получавших *S. boulardii*, примерно на 1 день по сравнению с группой контроля [77]. В исследовании Н.И. Леонтьевой было установлено, что применение *S. boulardii* в комплексной терапии больных острой кишечной инфекцией и хроническими заболеваниями ЖКТ оказывает положительное влияние на репаративные процессы в разных отделах желудка и кишечника, выраженность дисбиотических нарушений в кишечной микрофлоре и степень контаминации желудка *H. pylori*, кампилобактерами и криптоспоридиями [78]. Таким образом, выводы из РКИ и рекомендации от профессиональных педиатрических сообществ указывают на то, что *S. boulardii* могут быть эффективными в качестве вспомогательной терапии в лечении острого гастроэнтерита у детей. Также можно сделать выводы об эффективности применения *S. boulardii* и у взрослых [79].

*S. boulardii* применяли и при лечении псевдомембранозного колита в качестве дополнительной терапии. Было проведено два рандомизированных двойных слепых контролируемых исследования по применению *S. boulardii* и антибиотиков для пациентов с рецидивирующим псевдомембранозным колитом (ПМК) [80, 81]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 168 пациентов с рецидивирующим ПМК, получавших стандартные антибиотики, были разделены на две группы: получавших *Saccharomyces boulardii* или плацебо [81]. В течение 10 дней применялись три схемы антибиотикотерапии: высокая доза ванкомицина (2 г/сут), низкая доза ванкомицина (500 мг/сут) и метронидазол (1 г/сут). Затем к лечению антибиотиками были добавлены либо *S. boulardii*, либо плацебо в течение 28 дней. Пациенты наблюдались в течение двух месяцев. Значительное снижение рецидивов наблюдалось только у пациентов, получавших лечение высокими дозами ванкомицина и *S. boulardii*, в отличие от пациентов, получавших высокие дозы ванкомицина и плацебо. Не было значительного снижения частоты рецидивов в группе с низкими дозами ванкомицина и метронидазола независимо от того, использова-

лись ли *S. boulardii* или нет. К концу антибактериальной терапии только высокие дозы ванкомицина полностью элиминировали токсин *C. difficile* из толстой кишки, а при применении низких доз ванкомицина и метронидазола токсин по-прежнему обнаруживался в стуле. Последующее исследование 163 пациентов с рецидивирующим ПМК подтвердило этот вывод [82]. В этом исследовании образцы стула анализировали в конце антибактериальной терапии, чтобы определить, была ли разница в клиренсе токсина в зависимости от типа и дозы антибиотика. Лечение высокими дозами (2 г/день) ванкомицина полностью элиминировало токсин *C. difficile*, но 11% из тех, кто принимал более низкие дозы ванкомицина, и 41% получавших метронидазол были положительными в отношении *C. difficile* в конце антибактериальной терапии. *S. boulardii* могут быть более эффективными, если будет достигнута полная элиминация токсинов *C. difficile* до использования пробиотика. Метаанализ шести РКИ различных пробиотиков, включая *S. boulardii*, показал, что пробиотики обладают значительной эффективностью для предотвращения последующих рецидивов ПМК (ОР = 0,59, 95% ДИ 0,41–0,85,  $p = 0,005$ ) [83]. Таким образом, можно говорить об эффективности применения *S. boulardii* в качестве дополнительной терапии при лечении ПМК.

Последние данные свидетельствуют о значении микрофлоры в патогенезе СРК [84]. Метаанализ 20 РКИ, включающих 1404 пациента, выявил объединенный относительный риск улучшения общих симптомов СРК в 14 группах пробиотиков (ОР = 0,77, 95% ДИ 0,62–0,94) [85]. В двойном слепом исследовании *S. boulardii* по сравнению с плацебо при лечении пациентов с СРК пробиотик значительно улучшил качество жизни, но не повлиял на кишечные симптомы [86]. Эти выводы не совпадают с теми, о которых сообщают в РКИ, проводившихся ранее во Франции [87, 88]. В одном из них было рандомизировано 34 пациента с СРК в группы пациентов, получавших *S. boulardii* и плацебо в течение четырех недель [88]. Значительное снижение частоты и суточного количества стула было обнаружено в группе принимавших *S. boulardii*, и 87,5% пациентов из этой группы сообщили, что их состояние улучшилось, для сравнения: в группе плацебо – 72%. В этом исследовании не было отмечено побочных реакций. Ретроспективный анализ Guslandi показал, что добавление *S. boulardii* к мебеверину может обеспечить превосходные результаты в лечении СРК и что пробиотик оказывает благотворное влияние на качество жизни и симптомы СРК [89]. Также в одном наблюдательном исследовании была продемонстрирована эффективность применения *S. boulardii* при лечении пациентов, страдающих СРК. Было отмечено, что пациенты, дополнительно получающие *S. boulardii* к основной терапии, отмечали улучшение самочувствия и ослабление болей в животе. К сожалению, из-за отсутствия ослепления и рандомизации нельзя утверждать, что в данном исследовании *S. boulardii* показал высокую эффективность. С уверенностью можно сказать, что исследований при-

менения *S. boulardii* в лечении СРК недостаточно, и эта область требует дальнейшего изучения и проведения дальнейших исследований.

## АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

Monteiro и соавт. [90] провели исследование, в котором приняли участие 240 пациентов, получавших пероральные антибиотики, и обнаружили, что у значительно меньшего числа пациентов, получавших *S. boulardii*, развилась антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), чем у группы плацебо. Другое исследование было проведено McFarland et al. [91]. В нем участвовали 193 госпитализированных пациента, получавших бета-лактамы антибиотики. Пациенты были рандомизированы в две группы: получавшие плацебо и получавшие *S. boulardii*. У значительно меньшего числа пациентов, получавших антибактериальные препараты вместе с пробиотиком, развилась ААД, чем у группы контроля. Cap и соавторы [92] также исследовали влияние *S. boulardii* на возникновение ААД. 151 взрослый пациент, получающий различные типы антибиотиков, был рандомизирован аналогичным образом. У значительно меньшего числа пациентов из числа тех, кто принимал *S. boulardii*, развилась ААД по сравнению с контрольной группой. Три исследования были проведены на пациентах с *H. pylori*-инфекцией, получающих тройную антибактериальную терапию, что связано с высокой скоростью развития ААД. Duman и соавторы [93] зарегистрировали 389 пациентов с пептической язвой и неязвенной диспепсией в девяти больницах в Турции, чтобы узнать, можно ли добиться снижения частоты побочных эффектов. В этом исследовании сравнивались 204 пациента, которые получали *S. boulardii* и тройную антибактериальную терапию, со 185 пациентами, которые получали только тройную антибактериальную терапию. Из 389 пациентов 376 завершили лечение и прошли четырехнедельное наблюдение. У значительно меньшего числа пациентов, получавших *S. boulardii*, развилась ААД по сравнению с контрольной группой. Были проведены и два других рандомизированных контролируемых испытания на взрослых пациентах, получавших тройную антибактериальную терапию по поводу *H. Pylori*-инфекции, и оба показали значительное снижение частоты развития ААД у пациентов, получавших терапию с применением *S. boulardii* [94, 95]. Также были изучены метаанализы, в которых оценивалась эффективность применения *S. boulardii*. Из 10 контролируемых испытаний у взрослых с использованием *S. boulardii* для профилактики ААД 8 (80%) показали значительную эффективность [37]. В одном РКИ оценивалась способность *S. boulardii* предотвращать ААД у детей. В нем наблюдалось более частое предотвращение ААД в группе *S. boulardii* по сравнению с группой контроля [96]. В другом метаанализе, включающем пять испытаний с участием 1076 пациентов, был обнаружен значительный защитный эффект *S. boulardii* [97]. В российской статье Е.В. Лузиной *S. boulardii* были рекомендованы для лече-

ния ААД [98]. Также в исследовании Р.Х. Бегайдаровой включение в комплексную терапию *S. boulardii* способствовало сокращению продолжительности основных проявлений ААД. У пациентов наблюдалось улучшение общего состояния и самочувствия в виде уменьшения слабости, практически у всех пациентов улучшился аппетит, нормализовался характер стула [99]. В двух исследованиях Shan и Micklefield также сообщается о высокой эффективности применения *S. boulardii* в предупреждении ААД [100, 101]. Таким образом, данные метаанализов и исследований демонстрируют значительную эффективность *S. boulardii* в предотвращении ААД.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Женщина М., 67 лет, поступила в стационар с жалобами на высокую температуру тела до 38 °С, одышку, кашель с отхождением слизистой мокроты, слабость. При осмотре отмечалось состояние средней тяжести, гипертермия кожных покровов, температура тела 37,8 °С. Частота дыхания 26 в мин. В легких справа в нижних отделах отмечалось ослабление дыхания и большое количество мелкопузырчатых хрипов. Сердце: тоны ритмичные, ЧСС 92 ул/мин, АД 140 и 90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличены. Стул ежедневный, оформленный, тип 3–4 по Бристольской шкале.

В анамнезе гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск умеренный.

Анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроциты 4,2 млн в 1 мкл, лейкоциты 17 тыс. в 1 мкл, нейтрофилы 86%, эозинофилы 1%, моноциты 2%, лимфоциты 11%. Биохимический анализ крови: общий белок 76 г/л, креатинин 86 мкмоль/л, мочевины 7,8 ммоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, холестерин 6,1 ммоль/л, 65 мг/л.

КТ грудной клетки: мелкоsegmentарная очагово-инфильтративная пневмония в нижней доле правого легкого.

На основании проведенного обследования больной был выставлен диагноз: правосторонняя мелкоочаговая пневмония в нижней доле. Тяжесть 2 балла по шкале CURB 65.

Гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск умеренный.

Больной было назначено: амоксициллин + клавулановая кислота 1,2 г внутривенно 3 раза в день; ацетилцистеин 200 мг 3 раза в день.

На фоне проводимой терапии к 3-му дню у больной снизилась температура до 37,2 °С вечером, уменьшилась частота дыханий до 18 в мин., кашель, СРБ снизился до 37 мг/л.

На четвертый день проводимой терапии больная пожаловалась на вздутие живота, боли в животе в околопупочной области, повышенное газообразование, частый стул. При осмотре больной: состояние средней тяжести. Живот болезненный при пальпации по всей поверхности, вздут. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка при пальпации не увеличены. Стул

5–6 раз в день, не оформлен, тип 6 по Бристольской шкале. Для уточнения диагноза больной было проведено дополнительное обследование: энтеротоксины А и В *Clostridium difficile* в пробах кала не обнаружены.

**Видеоколоноскопия** – аппарат доведен до терминального отдела толстой кишки. Слизистая подвздошной кишки розовая. Баугинева заслонка губовидной формы, смыкается. Тонус кишки нормальный, гаустрация сохранена. Слизистая толстой кишки очагово гиперемирована, в сигмовидной кишке единичные дивертикулы без признаков воспаления.

На основании клинической картины и результатов проведенного обследования был установлен диагноз: антибиотико-ассоциированная диарея.

Амоксициллин + клавулановая кислота были отменены, и антибиотикотерапия продолжена левофлоксацином 1,0 г внутривенно 1 раз в день. Для купирования антибиотико-ассоциированной диареи больной была назначена препарат, содержащий *S. boulardii*, 2 капсулы 2 раза в день. На фоне приема *S. boulardii* у больной на 2-й день уменьшилась частота стула до 3 раз в день, характер стула изменился на тип 5 по Бристольской шкале, боль и вздутие больную не беспокоят. К 7-му дню терапии симптомы антибиотико-ассоциированной диареи купировались полностью, больная продолжила антибиотикотерапию и была выписана на 14-й день с клиническим, лабораторным и рентгенологическим улучшением по диагнозу «мелкоsegmentарная очагово-инфильтративная пневмония в нижней доле правого легкого».

Заключение: данный клинический пример демонстрирует, что применение *S. boulardii* позволяет купировать такое осложнение антибиотикотерапии, как антибиотико-ассоциированная диарея, и успешно закончить антибиотикотерапию.

## ВЫВОДЫ

Суммируя данные некоторых клинических испытаний и экспериментальных исследований *S. boulardii*, можно сделать выводы о его эффективности в качестве хорошего биотерапевтического средства, позволяющего предотвращать и лечить некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта. *S. boulardii* имитирует эффекты, напоминающие защитные эффекты нормальной здоровой микрофлоры кишечника человека. Также важно отметить, что при использовании *S. boulardii* как у взрослых, так и у детей не наблюдалось никаких побочных эффектов, что может говорить о безопасности применения. Учитывая высокую эффективность применения *S. boulardii*, является важным дальнейшее изучение этого штамма дрожжей в больших проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с целью выяснения механизмов действия и определения новых терапевтических возможностей.



Поступила / Received: 09.12.2019  
Поступила после рецензирования / Revised: 14.01.2020  
Принята в печать / Accepted: 20.01.2020

## Список литературы / References

- Rath C.M., Dorrestein P.C. The bacterial chemical repertoire mediates metabolic exchange within gut microbiomes. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15(2):147–154. doi: 10.1016/j.mib.2011.12.009.
- Vyas U., Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:872716. doi: 10.1155/2012/872716.
- De Palma G., Lynch M.D., Lu J., Dang V.T., Deng Y., Jury J. et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaa6397. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa6397.
- Wiley N.C., Dinan T.G., Ross R.P., Stanton C., Clarke G., Cryan J.F. The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. *J Anim Sci.* 2017;95(7):3225–3246. doi: 10.2527/jas.2016.1256.
- Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: The human gut microbiome in health and disease. *Integr Med (Encinitas).* 2014;13(6):17–22. PMID:26770121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770121>.
- Rath C.M., Dorrestein P.C. The bacterial chemical repertoire mediates metabolic exchange within gut microbiomes. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15(2):147–154. doi: 10.1016/j.mib.2011.12.009.
- Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Taking a metagenomic view of human nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(5):448–454. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283561133.
- Dominguez-Bello M.G., Blaser M.J. Do you have a probiotic in your future? *Microbes Infect.* 2008;10(9):1072–1076. doi: 10.1016/j.micinf.2008.07.036.
- Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(3):235–243. doi: 10.1097/00004836-200603000-00015.
- Macfarlane G.T., Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int.* 2012;95(1):50–60. doi: 10.5740/jaoacint.sge\_macfarlane.
- Long S.L., Gahan C.G.M., Joyce S.A. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2017;56:54–65. doi: 10.1016/j.mam.2017.06.002.
- Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth E.B., Fu X. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575–1584. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.
- de Mello V.D., Paananen J., Lindström J., Lankinen M., Shi L., Kuusisto J. et al. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Sci Rep.* 2017;7:46337. doi: 10.1038/srep46337.
- Chyan Y.J., Poeggeler B., Omar R.A., Chain D., Frangione B., Ghiso J., Pappolla M.A. Potent neuroprotective properties against the Alzheimer beta-amyloid by an endogenous melatonin-related indole structure, indole-3-propionic acid. *J Biol Chem.* 1999;274:21937–21942. doi: 10.1074/jbc.274.31.21937.
- Martens J.H., Barg H., Warren M.J., Jahn D. Microbial production of vitamin B12. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2002;58:275–285. doi: 10.1007/s00253-001-0902-7.
- LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G.S., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24(2):160–168. doi: 10.1016/j.copbio.2012.08.005.
- Hill M.J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev.* 1997;6:S43–S45. doi: 10.1097/00008469-199703001-00009.
- Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A., Cullender T.C., Mwangi S., Srinivasan S. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science.* 2010;328:228–231. doi: 10.1126/science.1179721.
- Round J.L., Lee S.M., Li J., Tran G., Jabri B., Chatila T.A., Mazmanian S.K. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science.* 2011;332:974–977. doi: 10.1126/science.1206095.
- Carvalho F.A., Koren O., Goodrich J.K., Johansson M.E., Nalbantoglu I., Aitken J.D. et al. Transient inability to manage proteobacteria promotes chronic gut inflammation in TLR5-deficient mice. *Cell Host Microbe.* 2012;12(2):139–152. doi: 10.1016/j.chom.2012.07.004.
- Bien J., Palagani V., Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and Clostridium difficile infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Ther Adv Gastroenterol.* 2013;6(1):53–68. doi: 10.1177/1756283X12454590.
- Knights D., Lassen K., Xavier R. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut.* 2013;62(10):1505–1510. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303954.
- Walker A.W., Sanderson J., Chercher C., Parkes G.C., Hudspeth B.N., Rayment N. et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between infamed and non-infamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* 2011;11:7. doi: 10.1186/1471-2180-11-7.
- Buttó L.F., Schaubeck M., Haller D. Mechanisms of microbe–host interaction in Crohn's disease: dysbiosis vs. pathobiont selection. *Front Immunol.* 2015;6:555. doi: 10.3389/fimmu.2015.00555.
- Keeney K.M., Yurist-Doutsch S., Arrieta M.C., Finlay B.B. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol.* 2014;68:217–235. doi: 10.1146/annurev-micro-091313-103456.
- Vangay P., Ward T., Gerber J.S., Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):553–564. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
- Collins S.M. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):497–505. doi: 10.1038/nrgastro.2014.40.
- Day A.S., Lopez R.N. Exclusive enteral nutrition in children with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(22):6809–6816. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6809.
- Sheikh Sajjadhie M.R., Kuznetsova L.V., Bojenko V.B. Dysbiosis in Ukrainian children with irritable bowel syndrome affected by natural radiation. *Iran J Pediatr.* 2012;22(3):364–368. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/235522481\\_Dysbiosis\\_in\\_Ukrainian\\_Children\\_with\\_Irritable\\_Bowel\\_Syndrome\\_Affected\\_by\\_Natural\\_Radiation](https://www.researchgate.net/publication/235522481_Dysbiosis_in_Ukrainian_Children_with_Irritable_Bowel_Syndrome_Affected_by_Natural_Radiation).
- Gerard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(1):147–162. doi: 10.1007/s00018-015-2061-5.
- Knip M., Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):154–167. doi: 10.1038/nrendo.2015.218.
- Tremlett H., Bauer K.C., Appel-Cresswell S., Finlay B.B., Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Ann Neurol.* 2017;81(3):369–382. doi: 10.1002/ana.24901.
- Neu J., Walker W.A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):255–264. doi: 10.1056/NEJMra1005408.
- Schwabe R.F., Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):800–812. doi: 10.1038/nrc3610.
- Seekatz A.M., Young V.B. Clostridium difficile and the microbiota. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4182–4189. doi: 10.1172/JCI72336.
- Lyra A., Rinttilä T., Nikkilä J., Krogius-Kurikka L., Kajander K., Malinen E. et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylogeny quantification. *World J Gastroenterol.* 2009;15(47):5936–5945. doi: 10.3748/wjg.15.5936.
- McFarland L.V. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(18):2202–2222. doi: 10.3748/wjg.v16.i18.2202.
- Czerucka D., Piche T., Rampal P. Review article: yeast as probiotics – Saccharomyces boulardii. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(6):767–778. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x.
- Elmer G.W., McFarland L.V., McFarland M., Russo E. (eds.) The power of probiotics: improving your health with beneficial microbes. Binghamton, NY: Haworth Press; 2007. 256 p. Available at: <https://content.taylorfrancis.com/books/download?dac=C2008-0-34744-1&isbn=9781317824961&format=googlePreviewPdf>.
- Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of Saccharomyces boulardii. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(8):826–833. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04102.x.
- Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(2):300–310. doi: 10.1002/ibd.20602.
- Pothoulakis C., Kelly C.P., Joshi M.A., Gao N., O'Keane C.J., Castagliuolo I., Lamont J.T. Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology.* 1993;104:1108–1115. doi: 10.1016/0016-5085(93)90280-p.
- Brandao R.L., Castro I.M., Bambirra E.A., Amaral S.C., Fietto L.G., Tropia M.J. et al. Intracellular signal triggered by cholera toxin in Saccharomyces boulardii and Saccharomyces cerevisiae. *Appl Environ Microbiol.* 1998;64(2):564–568. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9464394>.
- Castagliuolo I., LaMont J.T., Nikulasson S.T., Pothoulakis C. Saccharomyces boulardii protease inhibits Clostridium difficile toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun.* 1996;64(12):5225–5232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8945570>.
- Buts J.P., Dekeyser N., Stilmant C., Delem E., Smets F., Sokal E. Saccharomyces boulardii produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits Escherichia coli endotoxin by dephosphorylation. *Pediatr Res.* 2006;60:24–29. doi: 10.1203/01.pdr.0000220322.31940.29.
- Vidon N., Huchet B., Rambaud J.C. Influence of S. boulardii on jejunal secretions in rats induced by cholera toxin. *Gastroenterol Clin Biol.* 1986;10(1):13–16. (In French) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3956910>.
- Czerucka D., Rampal P. Effect of Saccharomyces boulardii on cAMP- and Ca<sup>2+</sup>-dependent Cl<sup>-</sup> secretion in T84 cells. *Dig Dis Sci.* 1999;44:2359–2368. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1026689628136>.
- Zbinden R. Inhibition of Saccharomyces boulardii (nom. inval.) on cell invasion of Salmonella typhimurium and Yersinia enterocolitica. *Micro Ecol Health Dis.* 1999;11(3):158–162. doi: 10.1080/089106099435736.

49. Altwegg M, Schnack J, Zbinden R. Influence of *Saccharomyces boulardii* on *Aeromonas hemolyticus*. *Med Microbiol Lett*. 1995;4:417–425.
50. Dahan S, Dalmasso G, Imbert V, Peyron J.F., Rampal P, Czerucka D. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun*. 2003;71(2):766–773. Available at: <https://iaii.asm.org/content/71/2/766>.
51. Wu X, Vallance B.A., Boyer L, Bergstrom K.S., Walker J, Madsen K. et al. *Saccharomyces boulardii* ameliorates *Citrobacter rodentium*-induced colitis through actions on bacterial virulence factors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(1):G295–G306. doi: 10.1152/ajpgi.00173.2007.
52. Garcia Vilela E, De Abreu Ferrari M, Da Gama Torres H.O, Guerra Pinto A, Carneiro Aguirre A.C., Paiva Martins F. et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(7):842–848. doi: 10.1080/00365520801943354.
53. Dethlefsen L, Huse S, Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6:e280. doi: 10.1371/journal.pbio.0060280.
54. Girard-pipau F., Pompei A., Nano J.L., Boquet X., Rampal P. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic *S. boulardii*. *Microb Ecology Health Dis*. 2002;14(4):220–228. doi: 10.1080/08910600310002109.
55. Swidsinski A., Loening-Baucke V, Verstraelen H., Osowska S., Doerffel Y. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology*. 2008;135(2):568–579. doi: 10.1053/j.gastro.2008.04.017.
56. Barc M.C., Charrin-Sarnel C., Rochet V, Bourlioux F., Sandré C., Boureau H. et al. Molecular analysis of the digestive microbiota in a gnotobiotic mouse model during antibiotic treatment: Influence of *Saccharomyces boulardii*. *Anaerobe*. 2008;14(4):229–233. doi: 10.1016/j.anaerobe.2008.04.003.
57. Breves G., Walter C., Burmester M., Schröder B. In vitro studies on the effects of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus cereus* var. *toyoi* on nutrient transport in pig jejunum. *J Anim Physiol*. 2000;84(1-2):9–20. doi: 10.1046/j.1439-0396.2000.00277.x.
58. Schneider S.M., Girard-Pipau F., Filipi J., Hebuterne X., Moysé D., Hinojosa G.C. et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol*. 2005;11(39):6165–6169. doi: 10.3748/wjg.v11.i39.6165.
59. Ozkan T.B., Sahin E., Erdemir G., Budak F. Effect of *Saccharomyces boulardii* in children with acute gastroenteritis and its relationship to the immune response. *J Int Med Res*. 2007;35(2):201–212. doi: 10.1177/147323000703500204.
60. Buts J-P. Twenty-five years of research on *Saccharomyces boulardii* trophic effects: updates and perspectives. *Dig Dis Sci*. 2009;54:15–18. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-008-0322-y>.
61. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M., Nicoli J.R. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch Microbiol*. 2009;191:623–630. doi: 10.1007/s00203-009-0491-x.
62. Pant N., Marcotte H., Brüssow H., Svensson L., Hammarström L. Effective prophylaxis against rotavirus diarrhea using a combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and antibodies. *BMC Microbiol*. 2007;7:86. doi: 10.1186/1471-2180-7-86.
63. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly C.P. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*. 2001;357:189–193. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03592-3.
64. Chen X., Kokkotou E.G., Mustafa N., Bhaskar K.R., Sougioultzis S., O'Brien M. et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis. *J Biol Chem*. 2006;281:24449–24454. doi: 10.1074/jbc.M605200200.
65. Dalmasso G., Cottrez F., Imbert V, Lagadec P, Peyron J.F., Rampal P. et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1812–1825. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.001.
66. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155–168. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x.
67. Duman D.G., Bor S., Ozütemiz O., Sahin T., Oğuz D., Iştan F. et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(12):1357–1361. doi: 10.1097/00042737-200512000-00015.
68. Vandenplas Y., Brunser O., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr*. 2009;168:253–265. doi: 10.1007/s00431-008-0879-7.
69. Gotteland M., Poliak L., Cruchet S., Brunser O. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr*. 2005;94(12):1747–1751. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01848.x.
70. Hochter W., Chase D., Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wschr*. 1990;132:188–192.
71. Mansour-Ghaneaie F., Dehbashi N., Yazdanparast K., Shafaghi A. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* with antibiotics in acute amoebiasis. *World J Gastroenterol*. 2003;9(8):1832–1833. doi: 10.3748/wjg.v9.i8.1832.
72. Htwe K., Yee K.S., Tin M., Vandenplas Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):214–216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256417>.
73. Billoo A.G., Memon M.A., Khaskheli S.A., Murtaza G., Iqbal K., Saeed S.M. et al. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol*. 2006;12(28):4557–4560. doi: 10.3748/wjg.v12.i28.4557.
74. Kurugol Z., Koturoglu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr*. 2005;94(1):44–47. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01786.x.
75. Villarruel G., Rubio D.M., Lopez F., Cintioni J., Gurevich R., Romero G., Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr*. 2007;96(4):538–541. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00191.x.
76. Szajewska H., Skorka A., Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(3):257–264. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03202.x.
77. Szajewska H., Skorka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(9):960–961. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04113.x.
78. Леонтьева Н.И., Шербakov И.Т., Грачева Н.М., Хренников Б.Н., Соловьева А.И. Эффективность влияния пробиотического препарата «Энтерол» на процессы репарации разных отделов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-vliyaniya-probioticheskogo-preparata-enterol-na-protsessy-reparatsii-raznyh-otdelov-slizistoy-obolochkizheludochno-leonteva-n.i.,shcherbakov-i.t.,gracheva-n.m.,khrennikov-b.n.,soloveva-a.i.>
79. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:S81–S122. doi: 10.1097/MPG.0b013e31816f7b16.
80. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., Fekety R., Elmer G.W., Moyer K.A. et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 1994;271(24):1913–1918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201735>.
81. Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg R.N., Rubin M., Fekety R., Mulligan M.E. et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):1012–1017. doi: 10.1086/318130.
82. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1769–1775. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135033>.
83. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):812–822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635227>.
84. Parkes G.C., Brostoff J., Whelan K., Sanderson J.D. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1557–1567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18513268>.
85. McFarland L.V., Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2650–2661. doi: 10.3748/wjg.v14.i17.2650.
86. Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J., Chang S.K., Byeon J.S., Myung S.J. 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. doi: 10.1097/MCG.0b013e318204593e.
87. Bennani A. Randomized trial of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of functional colon disorders. *L'Objectif Medical*. 1990;73:56–61.

88. Maupas J.L., Champemont P., Delforge M. Treatment of irritable bowel syndrome with *Saccharomyces boulardii*: a double-blind, placebo-controlled study. *Med Chir Dig.* 1985;12:77–79.
89. Guslandi M. Treatment of irritable bowel syndrome with *Saccharomyces boulardii*. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(8):740–741. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182166c76.
90. Monteiro E., Fernandes J.P., Vieira M.R., Correia J.P., Caetano J.M., Ribeiro T. et al. Double blind clinical trial on the use of ultra-levure in the prophylaxis of antibiotic induced gastro-intestinal and mucocutaneous disorders. *Acta Med Port.* 1981;3(2):143–145. (In Portuguese) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7032250>.
91. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., Elmer G.W., Moyer K.A., Melcher S.A. et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(3):439–448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872284>.
92. Can M., Beşirbellioğlu B.A., Avci I.Y., Beker C.M., Pahsa A. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Med Sci Monit.* 2006;12(4):PI19–PI22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572062>.
93. Duman D.G., Bor S., Özütmez O., Sahin T., Oğuz D., İstan F. et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(12):1357–1361. doi: 10.1097/00042737-200512000-00015.
94. Cremonini F., Di Caro S., Covino M., Armuzzi A., Gabrielli M., Santarelli L. et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2744–2749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12425542>.
95. Cindoruk M., Erkan G., Karakan T., Dursun A., Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter.* 2007;12(4):309–316. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00516.x.
96. Kotowska M., Albrech P., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):583–590. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x.
97. Szajewska H., Mrukowicz J. Metaanalysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(5):365–372. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02624.x.
98. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2009;2(2):122–124. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikoassotsiirovannaya-diareya>. Luzina E.V. Diarrhea associated with antibiotics. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2009;2(2):122–124. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikoassotsiirovannaya-diareya>.
99. Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Алшынбекова Г.К., Дюсембаева А.Е., Девдариани Х.Г. Роль энтеролы (*saccharomyces boulardii*) в профилактике и лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2017;(11-1):40–44. Режим доступа: <https://applied-research.ru/article/view?id=11927>. Begaydarova R.Kh., Starikov Yu.G., Alshynbekova G.K., Dyusembaeva A.E., Devdariani Kh.G. The role of enterol (*saccharomyces boulardii*) in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2017;(11-1):40–44. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/article/view?id=11927>.
100. Micklefield G. *Saccharomyces boulardii* in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. *MMW Fortschr. Med.* 2014;156(1):8–22. (In German) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930328>.
101. Shan L.S., Hou P., Wang Z.-J., Liu F.-R., Chen N., Csü L.-H. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef. Microbes.* 2013;4(4):329–334. doi: 10.3920/BM2013.0008.

### Информация об авторах:

**Дроздов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**Арефьев Константин Игоревич**, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [kiarefev@gmail.com](mailto:kiarefev@gmail.com)

**Сереброва Светлана Юрьевна**, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

**Ших Евгения Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

### Information about the authors:

**Vladimir N. Drozdov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**Konstantin I. Arefev**, Clinical Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [kiarefev@gmail.com](mailto:kiarefev@gmail.com)

**Svetlana Yu. Serebrova**, Dr. of Sci. (Med.), chief researcher, Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, bld. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

**Evgenia V. Shikh**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

# Болезни кожи и воспалительные заболевания кишечника. Обзор литературы

**Т.Л. Александров**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-8803-7566, e-mail: alexandrov\_tl@mail.ru

**И.Л. Халиф**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2014-6299

**А.Ю. Халиф**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3964-907X, e-mail: aiguls1@mail.ru

**З.Р. Хисматуллина**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-8674-2803, e-mail: hzr07@mail.ru

**М.В. Шапина**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1172-6221, e-mail: shapina.mv@yandex.ru

<sup>1</sup> Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адилы, д. 2

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

## Резюме

В статье приводятся данные по некоторым заболеваниям кожи, часто встречающимся при воспалительных заболеваниях кишечника.

Большинство данных заболеваний кожи напрямую связаны с активностью основного воспалительного процесса (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, суппуративный гидраденит, синдром Свита), и основным методом их лечения будет являться снижение активности основного заболевания. При этом наличие у пациента с воспалительными заболеваниями кишечника кожных проявлений свидетельствует о наличии системной реакции организма и утяжеляет течение основного заболевания. У таких пациентов препараты, направленные на избирательное лечение воспалительного процесса в кишечнике (месалазины, ведолизумаб), как правило, будут являться неэффективными. Кроме того, пациенты с суппуративным гидраденитом и гангренозной пиодермией при тяжелом течении этих кожных проявлений будут нуждаться, помимо лечения основного заболевания, в местной терапии кожных проявлений болезни. С этой задачей гастроэнтеролог без помощи со стороны дерматолога, как правило, справиться не может. Также у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника часто встречаются поражения кожи, вызванные терапией этих заболеваний (парадоксальный псориаз, меланома). Парадоксальный псориаз возникает у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне терапии препаратами антиФНО и обычно может быть адекватно купирован местными средствами. В случае неэффективности местной терапии может рассматриваться вопрос о смене противорецидивной терапии воспалительных заболеваний кишечника с препаратов группы антиФНО на препараты группы антител к интерлейкинам 12, 23 (устекинумаб). Однако поражения кожи, не связанные с активностью воспалительных заболеваний кишечника или являющиеся осложнениями терапии, требуют мультидисциплинарного подхода с обязательным участием врачей-дерматологов.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, парадоксальный псориаз, болезни кожи

**Для цитирования:** Александров Т.Л., Халиф И.Л., Халиф А.Ю., Хисматуллина З.Р., Шапина М.В. Болезни кожи и воспалительные заболевания кишечника. Обзор литературы. *Медицинский совет*. 2020;(5):114–119. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-114-119.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Skin diseases and inflammatory bowel diseases. Literature review

**Timofey L. Alexandrov**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-8803-7566, e-mail: alexandrov\_tl@mail.ru

**Igor L. Khalif**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2014-6299

**Aygul Yu. Khalif**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3964-907X, e-mail: aiguls1@mail.ru

**Zarema R. Khismatullina**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-8674-2803, e-mail: hzr07@mail.ru

**Marina V. Shapina**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1172-6221, e-mail: shapina.mv@yandex.ru

<sup>1</sup> A. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology; 2, Salyama Adilya St., 123423, Moscow

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University; 3, Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

## Abstract

The article presents data of some skin diseases, that often appear in inflammatory bowel diseases (IBD).

Some of the skin diseases are directly connected with the activity of the main inflammatory process (erythema nodosum, Crohn's disease of the skin and mucous, hidradenitis suppurativa) and the main method of the treatment is the decrease of main disease's activity. Also the patient's presence of skin lesions shows the presence of body's system reaction and makes the main disease more difficult to cure. Medications for specific treatment of inflammatory process in the bowel (mesalazine, vedolizumab) for these patients are inefficient, as usual. Besides, patients with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosa who have difficult cases of skin lesions will need the local therapy in addition to the main treatment. Generally, gastroenterologist needs dermatologist's help in that case. Some of these diseases are not linked with the activity of inflammatory bowel diseases ("paradoxical" psoriasis, melanoma). The "paradoxical" psoriasis appears in inflammatory bowel diseases patients in the context of medication anti-TNF therapy and can be usually cured with local medications. In case of inefficient local therapy we can appeal to change the supportive inflammatory bowel diseases therapy with anti-TNF medications to the medications belong to the group of antibodies to IL 12, 23 (ustekinumab). Also, the skin diseases, provoked by the

therapy of these diseases (paradoxical psoriasis, melanoma, non-melanomic skin cancer) often appear at patients with inflammatory bowel diseases. The basic in treatment of skin diseases is reduction of activity. However, skin diseases, which are not connected with the inflammatory bowel diseases activity or are complications of therapy require to multidisciplinary approach with necessary participation of dermatologists.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohne's disease, psoriasis, paradoxical psoriasis, skin diseases

**For citation:** Alexandrov T.L., Khalif I.L., Khalif A.Yu., Khismatullina Z.R., Shapina M.V. Skin diseases and inflammatory bowel diseases. Literature review. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):114–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-114-119.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Поражения кожи при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), по данным различных авторов, встречаются в 6–43% случаев. Их можно разделить на реактивные проявления (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, суппуративный гидраденит, синдром Свита), болезни кожи, объединенные общими с ВЗК патогенетическими факторами (псориаз), нежелательные реакции при терапии (ФНО-альфа-ассоциированный псориаз, меланома) [1–4]. Кроме того, у пациентов с псориазом также чаще встречается ВЗК, чем в общей популяции. В Университетском госпитале в Фукуоке (Япония) наблюдали 681 пациента с псориазом с 2010 по 2018 г. За это время у 1,2% дебютировал язвенный колит (ЯК), а у 0,3% – болезнь Крона (БК) [5].

## УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА

Узловатая эритема (УЭ) обычно ассоциирована с большим числом системных заболеваний, в т. ч. и с ВЗК. Как правило, она связана с активностью заболевания и не требует специфического лечения, исключая случаи идиопатической УЭ. Патогенетически это проявляется системной воспалительной реакцией и всегда зависит от активности основного заболевания. УЭ представляет собой плотные, безболезненные красно-багрового цвета подкожные узлы, располагающиеся преимущественно на голенях [6]. При этом у пациентов с гормональной зависимостью заболевания УЭ встречается достоверно чаще [7].

## ГАНГРЕНОЗНАЯ ПИОДЕРМИЯ

Гангренозная пиодермия – воспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся болезненными язвенными дефектами кожи и часто ассоциирующийся с заболеваниями внутренних органов. Язвы полициклических очертаний с приподнятыми краями и покрыты некротическими массами [8].

Китайскими учеными было проведено исследование по частоте встречаемости реактивных поражений кожи при язвенном колите. Среди 373 пациентов с язвенным колитом реактивные изменения кожи встречались в 9,1%. Чаще всего авторы встречали гангренозную пиодермию и УЭ. При этом у пациентов с УЭ активность основного заболевания была выше, чем у пациентов без нее [9]. Vavricka et al. проведено исследование биоптатов кожи из участков УЭ. Иммуногистохимическим методом оценивалось наличие в биоптатах ФНО-альфа, NFκB, STAT1/STAT3, MAdCAM1,

CD20/68, каспазы 3/9, ИФН-гамма, Hsp-27/70. Исследование проводилось с целью оценки эффективности биологических препаратов и малых молекул в терапии ВЗК с кожными проявлениями. Было изучено 64 биопсии. ФНО-альфа и NFκB были найдены во всех биоптатах, а MAdCAM1 не найден. В связи с этим авторы делают вывод по патогенетически обоснованному использованию в терапии таких пациентов препаратов антиФНО и тофацитиниба, а также говорят о необоснованности использования ведолизумаба [10]. Fleisher M. et al. в своем анализе эффективности ведолизумаба при внекишечных проявлениях ВЗК описывают эффективность ведолизумаба у пациентов с УЭ [11]. Однако Dubinsky M.C. et al. в своем исследовании доказали эффективность у пациентов с ВЗК и УЭ только антиФНО-препаратов. Ведолизумаб у таких пациентов, по их данным, был неэффективен [12].

## СУППУРАТИВНЫЙ ГИДРАДЕНИТ

Суппуративный гидраденит (СГ) – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующими болезненными узлами, абсцессами с последующим рубцеванием и лимфаденитом. Поражение чаще располагается в паховых, перианальной или подмышечных областях. Чаще СГ возникает у пациентов с БК в форме илеоколита или перианальной БК, имеющих избыточную массу тела, курящих, как правило, у мужчин. Риск возникновения заболевания у пациентов с ВЗК повышен в 9 раз. При этом и среди пациентов с гидраденитом в 3,3% встречаются случаи с ВЗК. Особенных факторов риска, отличающихся от общей популяции, у таких пациентов нет [13, 14]. Лечение этих поражений кожи комплексное. При снижении активности заболевания часто улучшается течение и СГ. Применяют также и местную терапию антибактериальными и кортикостероидными мазями, местной формой такролимуса. При тяжелых случаях показана первичная хирургическая обработка очагов СГ [1].

## СИНДРОМ СВИТА

Острый нейтрофильный дерматоз, протекающий с фебрильной лихорадкой (синдром Свита), ассоциирован с некоторыми заболеваниями, имеющими иммунопатологическую природу, в т. ч. и с ВЗК.

Клинически этот синдром начинается с фебрильной лихорадки, с последующим появлением на коже лица, шеи, верхних и нижних конечностей папул красно-фио-

летнего цвета с четкими границами, которые трансформируются в бляшки неправильной формы. Элементы сыпи отличаются выраженной болезненностью при пальпации. Синдром Свита может сопровождаться артритами, поражением глаз [1]. Помимо реактивного проявления, при тяжелой атаке ВЗК данный синдром может возникать как нежелательная реакция на терапию азатиоприном [15]. Лечение заключается в назначении высоких доз системных кортикостероидов с медленным снижением дозы в течение 2–3 месяцев [1].

## ПСОРИАЗ

Псориаз – хроническое воспалительное иммунопосредованное заболевание, часто ассоциированное с некоторыми другими аутоиммунными заболеваниями, в т. ч. и с ВЗК [16–19]. Такую ассоциацию связывают с полиморфизмом гена IL23R, отвечающего за сигнальный путь ИЛ12/23 [20]. Клинически высыпания представлены папулами розового цвета, покрытыми серебристо-белыми чешуйками, сливающимися в бляшки неправильных очертаний.

Факторами риска возникновения псориаза у пациентов с ВЗК или ВЗК у пациентов с псориазом является молодой возраст, мужской пол, курение. Псориаз, ассоциированный с БК, часто протекает в осложненной форме [21, 22]. При терапии таких пациентов следует иметь в виду, что адалимумаб и инфликсимаб эффективны и в качестве препаратов для лечения ВЗК, и в качестве препаратов для лечения псориаза. При ассоциации псориаза с БК эффективен также устекинумаб. Он показал свою высокую эффективность в лечении пациентов с псориазом и сопутствующим ВЗК. По данным Pugliese D. et al., кумулятивная эффективность поддерживающей терапии у таких пациентов в течение 6 месяцев составила 97,1% для псориаза и 84,7% для ВЗК [23]. Цертолизумаб неэффективен в терапии псориаза. Этанерцепт, секукинумаб, бродалумаб и иксекизумаб, с успехом используемые для лечения псориаза и псориазического артрита, приводят к рецидиву ВЗК и при лечении таких пациентов применяться не могут. Учитывая высокую частоту ассоциации ВЗК и псориаза (2%), все пациенты с псориазом должны быть обследованы в отношении наличия у них ВЗК, так же как и все пациенты с ВЗК должны пройти скрининг на псориаз. Для этих целей на Вторых всероссийских дебатах «Дерматология, ревматология, гастроэнтерология» в 2017 г. были разработаны опросники.

Для пациентов с ВЗК такой опросник состоит из 4 вопросов. При положительном ответе хотя бы на один из них пациент нуждается в совместном ведении гастроэнтеролога и дерматолога:

1. Бывают ли у вас длительно существующие высыпания на коже с элементами шелушения?
2. Есть ли у вас шелушение или высыпания на волосистой части головы?
3. Был вам когда-нибудь поставлен диагноз «псориаз»? Есть ли псориаз у родственников?
4. Имеются ли у вас изменения ногтей?

Пожокий опросник создан и для пациентов с псориазом [21]:

1. Бывают ли у вас повторяющиеся боли в животе?
2. Отмечается ли у вас периодически жидкий стул?
3. Бывает ли у вас примесь крови в стуле?
4. Отмечается ли у вас снижение массы тела без видимой причины?
5. Бывает ли у вас повышение температуры без видимой причины?
6. Был ли у вас парапроктит?
7. Наблюдается ли у вас анемия без видимой причины?

## ПСОРИАЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С АНТИФНО-АЛЬФА-ТЕРАПИЕЙ

Псориаз, ассоциированный с терапией антиФНО-альфа, упоминаемый в литературе также как парадоксальный псориаз, – иммунологический феномен, проявляющийся появлением у пациента, находящегося на антицитокиновой терапии, псориазоподобных высыпаний. Считается, что такие поражения связаны с генами NOS2 и ETS1. Эти гены ответственны за нитрооксидсинтазу в дендритных клетках кожи [24]. Кроме того, независимым фактором риска появления таких кожных поражений является курение [25].

Такие поражения хорошо отвечают на лечение топическими стероидами, антибиотиками, а также другим антиФНО-препаратом. Учитывая, что в 30–100% случаев нет возможности отменить антицитокиновую терапию пациенту с ВЗК, требуется осмотр дерматолога для подбора адекватной местной терапии [26–28]. Устекинумаб может быть эффективен в лечении таких поражений [29].

С 2006 по 2017 г. в Корейском католическом медицинском колледже проводилось исследование по частоте встречаемости парадоксального псориаза у пациентов с ВЗК, получающих лечение препаратами антиФНО. В первую группу вошло 5 428 пациентов, которым в течение хотя бы 6 месяцев непрерывно проводилась терапия антиФНО-препаратами. В группу контроля вошло 10 856 пациентов, никогда не получавших такого лечения. Заболеваемость парадоксальным псориазом в группе антиФНО была существенно выше (36,8 на 10 000 населения в год и 14,5 на 10 000 населения в год). Ладонно-подошвенный псориаз и псориазический артрит также чаще встречались в группе пациентов, получавших антиФНО. Факторами риска возникновения поражения кожи были молодой возраст (10–39 лет) и мужской пол, факторами протекции являлись возраст старше 40 лет и женский пол [30].

В австралийском исследовании парадоксального псориаза частота такого явления была 3,7%, разницы между инфликсимабом и адалимумабом замечено не было, средний срок появления поражения кожи – 7,5 мес., фактор риска – женский пол. Все пациенты были пролечены дерматологами, антицитокиновую терапию никому не отменили [31].

В университете Торонто были проанализированы истории болезни 672 пациентов с ВЗК, получавших терапию адалимумабом или инфликсимабом. В 10,7% у таких пациентов возникал антиФНО-ассоциированный псориаз. Факторами риска развития этого осложнения являлись

женский пол, стриктурирующая или свищевая формы болезни Крона. Среднее время возникновения поражения кожи было 569 дней терапии антиФНО-препаратами, причем при терапии адалимумабом поражение кожи возникло раньше. 20,8% пациентам с таким осложнением биологическая терапия была прекращена. Самым частым методом терапии таких состояний были топические кортикостероидные мази [32–34].

Псориатическое поражение волосистой части головы с алопецией – редко встречающийся побочный эффект терапии антиФНО. Такое поражение может приводить к полному облысению [35].

## МЕЛАНОМА

Меланома – злокачественная опухоль кожи с быстро прогрессирующим метастазированием.

У пациентов с ВЗК повышен риск возникновения меланомы, особенно у пациентов, получающих терапию иммуносупрессорами или антиФНО-препаратами. Меланома у таких пациентов прогрессирует быстрее, при этом разницы в выживаемости пациентов на терапии иммуносупрессорами и антиФНО-препаратами нет. Прогноз выживаемости у таких пациентов хуже, чем в общей популяции [36].

В Питсбургском медицинском университете было проведено исследование по частоте выявления меланомы у пациентов с ВЗК. В исследование включались все пациенты с ВЗК вне зависимости от получаемой терапии, длительности заболевания. По данным исследования, заболеваемость меланомой у пациентов с ВЗК – 6,56 на 10000 населения в год, что в несколько раз выше, чем в общей популяции [37].

По данным проведенного в Питсбургском медицинском университете исследования по экономической целесообразности скрининга пациентов с ВЗК в отношении рака кожи и меланомы было показано, что риск развития этих заболеваний у пациентов старше 40 лет повышен в несколько раз, чем в общей популяции. Авторами рекомендован скрининг таких пациентов каждые 2 года [38, 39].

Также доказано, что риск возникновения злокачественных новообразований (ЗНО) кожи прямо пропорционален длительности иммуносупрессивной терапии. Особенным негативным эффектом в этом отношении является терапия тиопуринами. При такой терапии ЗНО кожи возникают в молодом возрасте. Профилактическим мероприятием в данном случае может являться ограничение нахождения под солнцем [40].

## ВЫВОДЫ

Проанализировав литературу, посвященную ассоциации поражения кожи и ВЗК, мы пришли к следующим выводам:

1. Поражения кожи, связанные с активностью ВЗК, могут быть пролечены гастроэнтерологом, т. к. основное в их терапии – снижение активности основного заболевания. Однако не связанные с активностью кожные проявления или кожные проявления, связанные с терапией заболевания, требуют обязательного мультидисциплинарного подхода с привлечением к лечебному процессу дерматолога.
2. Нередко поражение кожи предшествует манифестации кишечной симптоматики, что требует особой осторожности в отношении ВЗК дерматологов.
3. Учитывая эффективность некоторых антицитокиновых препаратов в терапии как ВЗК, так и псориаза, препаратами выбора в таких случаях могут быть инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб.
4. Совместного ведения дерматологами и гастроэнтерологами требуют пациенты с парадоксальным псориазом.
5. Следует проводить скрининг меланомы и рака кожи у пациентов с ВЗК старше 40 лет, особенно если терапия основного заболевания проводится иммуносупрессорами.



Поступила / Received: 09.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 30.03.2020

Принята в печать / Accepted: 02.04.2020

## Список литературы

1. Regueiro M., Swoger J. *Clinical Challenges and Complications Of IBD*. Thorofare; 2013.
2. Kim M., Choi K.H., Hwang S.W., Lee Y.B., Park H.J., Bae J.M. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):40–48. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.022.
3. Greuter T., Navarini A., Vavricka S.R. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):413–427. doi: 10.1007/s12016-017-8617-4.
4. Suh H.Y., Lee W.J., Na S.Y. Dermatologic Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2019;73(5):285–293. doi: 10.4166/kjg.2019.73.5.285.
5. Masaki S., Bayarara B., Imafuku S. Prevalence of inflammatory bowel disease in Japanese psoriatic patients. *J Dermatol*. 2019;46(7):590–594. doi: 10.1111/1346-8138.14900.
6. Leung A.K.C., Leong K.F., Lam J.M. Erythema nodosum. *World J Pediatr*. 2018;14(6):548–554. doi: 10.1007/s12519-018-0191-1.
7. Singh B., Kedia S., Konijeti G., Mouli V.P., Dhingra R., Kurrey L., Srivastava S., Pradhan R., Makharja G., Ahuja V. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and intestinal tuberculosis: Frequency and relation with disease phenotype. *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(1):43–50. doi: 10.1007/s12664-015-0538-7.
8. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д. *Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные*. М.: Медицинская книга; 2001. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000710672>.
9. Tian Y., Li J.X., Wang H.H., Li R.Y., Liu X.G. Clinical analysis of cutaneous manifestations and related factors in patients with ulcerative colitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55(7):505–509. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.07.004.
10. Vavricka S.R., Galván J.A., Dawson H., Soltermann A., Biedermann L., Scharl M., Schoepfer A.M., Rogler G., Prinz Vavricka M.B., Terracciano L., Navarini A., Zlobec I., Lugli A., Greuter T. Expression Patterns of TNF $\alpha$ , MAdCAM1, and STAT3 in Intestinal and Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(3):347–354. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx158.
11. Fleisher M., Marsal J., Lee S.D., Frado L.E., Parian A., Korelitz B.I., Feagan B.G. Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(4):825–833. doi: 10.1007/s10620-018-4971-1.
12. Dubinsky M.C., Cross R.K., Sandborn W.J., Long M., Song X., Shi N. et al. Extraintestinal Manifestations in Vedolizumab and Anti-TNF-Treated Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1876–1882. doi: 10.1093/ibd/izy065.
13. Jellali K., Mellouki I., Ibrahimi A. Cheilitis granulomatosa revealing Crohn's disease. *Pan Afr Med J*. 2018;30:147. doi: 10.11604/pamj.2018.30.147.5395.
14. Lukach A.J., Saul M.I., Ferris L.K., Swoger J.M. Risk Factors for Hidradenitis Suppurativa in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):755–760. doi: 10.1007/s10620-018-4919-5.
15. Yadav S., Singh S., Edakkanambeth Varayil J., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Tremaine W.J. et al. Hidradenitis Suppurativa in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in

- Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):65–70. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.173.
16. McNally A, Ibbetson J, Sidhu S. Azathioprine-induced Sweet's syndrome: A case series and review of the literature. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):53–57. doi: 10.1111/ajd.12385.
  17. Pietrzak D, Pietrzak A, Krasowska D, Borzęcki A, Franciszkiwicz-Pietrzak K, Polkowska-Pruszyńska B, Baranowska M, Reich K. Digestive system in psoriasis: an update. *Arch Dermatol Res*. 2017; 309(9):679–693. doi: 10.1007/s00403-017-1775-7.
  18. Lolli E, Saraceno R, Calabrese E, Ascolani M, Scarozza P, Chiricozzi A. et al. Psoriasis Phenotype in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Prospective Study. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):699–707. doi: 10.1093/ECCO-OKK/jjv068.
  19. Cottone M, Sapienza C, Macaluso F.S., Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2019;37(6):451–457. doi: 10.1159/000500116.
  20. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Шевцова Г.В., Полотнянко Е.Ю., Граммотопуло М.И., Борисова Е.В., Каншина А.А. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;3(10):65–74. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2015/tom-10-nomer-3/24553>.
  21. Абдугалиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Знаменская Л.Ф., Коротаяева Т.В., Круглова Л.С. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона). *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):426–444. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444.
  22. Hindryckx P, Novak G, Costanzo A, Danese S. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):203–214. doi: 10.1080/17474124.2017.1283985.
  23. Pugliese D, Daperno M, Fiorino G, Savarino E, Mosso E, Biancone L. et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: An IG-IBD study. *Dig Liver Dis*. 2019;51(7):972–977. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.007.
  24. Sánchez-Martínez M.A., García-Planella E, Laiz A, Puig L. Inflammatory Bowel Disease: Joint Manifestation in Gastroenterology and Dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(3):184–191. doi: 10.1016/j.ad.2016.07.007.
  25. Vedak P, Kroshinsky D, St John J, Xavier RJ, Yajnik V, Ananthakrishnan A.N. Genetic basis of TNF- $\alpha$  antagonist associated psoriasis in inflammatory bowel diseases: a genotype-phenotype analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(6):697–704. doi: 10.1111/apt.13542.
  26. Pugliese D, Guidi L, Ferraro P.M., Marzo M, Felice C, Celleno L. et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(7):880–888. doi: 10.1111/apt.13352.
  27. Melo F.J., Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasisform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):1521–1532. doi: 10.1111/ijd.14072.
  28. Nidegger A, Mylonas A, Conrad C. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF – a clinical challenge. *Rev Med Suisse*. 2019;15(644):668–671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30916904>.
  29. Ezzedine K, Visseaux L, Cadot G, Brixi H, Bernard P, Reguiat Z. Ustekinumab for skin reactions associated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in patients with inflammatory bowel diseases: A single-center retrospective study. *J Dermatol*. 2019;46(4):322–327. doi: 10.1111/1346-8138.14816.
  30. Afzali A, Wheat C.L., Hu J.K., Olerud J.E., Lee S.D. The association of psoriasisiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):480–488. doi: 10.1016/j.crohns.2013.10.013.
  31. Bae J.M., Lee H.H., Lee B.I., Lee K.M., Eun S.H., Cho M.L. et al. Incidence of psoriasisiform diseases secondary to tumour necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(2):196–205. doi: 10.1111/apt.14822.
  32. Peer F.C., Miller A, Pavli P, Subramaniam K. Paradoxical psoriasisiform reactions of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients. *Intern Med J*. 2017;47(12):1445–1448. doi: 10.1111/imj.13637.
  33. Weizman A.V., Sharma R, Afzal N.M., Xu W, Walsh S, Stempak J.M. et al. Stricture and Fistulizing Crohn's Disease Is Associated with Anti-tumor Necrosis Factor-Induced Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(9):2430–2438. doi: 10.1007/s10620-018-5096-2.
  34. Almutairi D, Sheasgreen C, Weizman A, Alavi A. Generalized Pustular Psoriasis Induced by Infliximab in a Patient with Inflammatory Bowel Disease. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(5):507–510. doi: 10.1177/1203475418758986.
  35. Eickstaedt J.B., Killpack L, Tung J, Davis D, Hand J.L., Tollefson M.M. Psoriasis and Psoriasisiform Eruptions in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(3):253–260. doi: 10.1111/pde.13081.
  36. Udoff J., Cohen P.R. Severe Infliximab-Induced Alopecia and Scalp Psoriasis in a Woman with Crohn's Disease: Dramatic Improvement after Drug Discontinuation and Treatment with Adjuvant Systemic and Topical Therapies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(4):689–695. doi: 10.1007/s13555-016-0156-z.
  37. Nissen L.H.C., Pierik M., Derikx L.A.A.P., de Jong E., Kievit W., van den Heuvel T.R.A. et al. Risk Factors and Clinical Outcomes in Patients with IBD with Melanoma. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):2018–2026. doi: 10.1097/MIB.0000000000001191.
  38. Anderson A.J.M., Ferris L.K., Binion D.G., Smith K.J. Cost-Effectiveness of Melanoma Screening in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(10):2564–2572. doi: 10.1007/s10620-018-5141-1.
  39. Anderson A., Ferris L.K., Click B., Ramos-Rivers C., Koutroubakis I.E., Hashash J.G. et al. Low Rates of Dermatologic Care and Skin Cancer Screening Among Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2018;63(10):2729–2739. doi: 10.1007/s10620-018-5056-x.
  40. Hagen J.W., Pugliano-Mauro M.A. Nonmelanoma Skin Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Thiopurine Therapy: A Systematic Review of the Literature. *Dermatol Surg*. 2018;44(4):469–480. doi: 10.1097/dss.0000000000001455.

## References

1. Regueiro M., Swoger J. *Clinical Challenges and Complications Of IBD*. Thorofare; 2013.
2. Kim M., Choi K.H., Hwang S.W., Lee Y.B., Park H.J., Bae J.M. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):40–48. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.022.
3. Greuter T., Navarini A., Vavricka S.R. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):413–427. doi: 10.1007/s12016-017-8617-4.
4. Suh H.Y., Lee W.J., Na S.Y. Dermatologic Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2019;73(5):285–293. doi: 10.4166/kjg.2019.73.5.285.
5. Masaki S., Bayarab B., Imafuku S. Prevalence of inflammatory bowel disease in Japanese psoriatic patients. *J Dermatol*. 2019;46(7):590–594. doi: 10.1111/1346-8138.14900.
6. Leung A.K.C., Leong K.F., Lam J.M. Erythema nodosum. *World J Pediatr*. 2018;14(6):548–554. doi: 10.1007/s12519-018-0191-1.
7. Singh B., Kedia S., Konijeti G., Mouli V.P., Dhingra R., Kurrey L., Srivastava S., Pradhan R., Makharia G., Ahuja V. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and intestinal tuberculosis: Frequency and relation with disease phenotype. *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(1):43–50. doi: 10.1007/s12664-015-0538-7.
8. Adaskevich V.P., Myadec O.D. *Eosinophilic and neutrophilic dermatosis*. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2001. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000710672>.
9. Tian Y., Li J.X., Wang H.H., Li R.Y., Liu X.G. Clinical analysis of cutaneous manifestations and related factors in patients with ulcerative colitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55(7):505–509. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.07.004.
10. Vavricka S.R., Galván J.A., Dawson H., Soltermann A., Biedermann L., Scharl M., Schoepfer A.M., Rogler G., Prinz Vavricka M.B., Terracciano L., Navarini A., Zlobec I., Lugli A., Greuter T. Expression Patterns of TNF $\alpha$ , MAdCAM1, and STAT3 in Intestinal and Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(3):347–354. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx158.
11. Fleisher M., Marsal J., Lee S.D., Frado L.E., Parian A., Koreltz B.I., Feagan B.G. Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(4):825–833. doi: 10.1007/s10620-018-4971-1.
12. Dubinsky M.C., Cross R.K., Sandborn W.J., Long M., Song X., Shi N. et al. Extraintestinal Manifestations in Vedolizumab and Anti-TNF-Treated Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1876–1882. doi: 10.1093/ibd/izy065.
13. Jellali K., Mellouki I., Ibrahim A. Cheilitis granulomatosa revealing Crohn's disease. *Pan Afr Med J*. 2018;30:147. doi: 10.11604/pamj.2018.30.1475.595.
14. Lukach A.J., Saul M.I., Ferris L.K., Swoger J.M. Risk Factors for Hidradenitis Suppurativa in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):755–760. doi: 10.1007/s10620-018-4919-5.
15. Yadav S., Singh S., Edakkanambeth Varayil J., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Tremaine W.J. et al. Hidradenitis Suppurativa in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):65–70. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.173.
16. McNally A, Ibbetson J, Sidhu S. Azathioprine-induced Sweet's syndrome: A case series and review of the literature. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):53–57. doi: 10.1111/ajd.12383.
17. Pietrzak D, Pietrzak A, Krasowska D, Borzęcki A, Franciszkiwicz-Pietrzak K., Polkowska-Pruszyńska B, Baranowska M, Reich K. Digestive system in psoriasis: an update. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(9):679–693. doi: 10.1007/s00403-017-1775-7.

18. Lolli E., Saraceno R., Calabrese E., Ascolani M., Scarozza P., Chiricozzi A. et al. Psoriasis Phenotype in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Prospective Study. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):699–707. doi: 10.1093/ECCO-OKK/jjv068.
19. Cottone M., Sapienza C., Macaluso F.S., Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2019;37(6):451–457. doi: 10.1159/000500116.
20. Yablokova E.A., Gorelov A.V., Shevtsova G.V., Polotnyanko E.Yu., Grammatopulo M.I., Borisova E.V., Kanchina A.A. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2015;3(10):65–74. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2015/tom-10-nomer-3/24553>.
21. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Znamenskaya L.F., Korotayeva T.V., Kruglova L.S. et al. A draft of the interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for assessment of the degree of inflammatory activity, therapeutic efficacy, and for the use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):426–444. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444.
22. Hindryckx P., Novak G., Costanzo A., Danese S. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):203–214. doi: 10.1080/17474124.2017.1283985.
23. Pugliese D., Daperno M., Fiorino G., Savarino E., Mosso E., Biancone L. et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: An IG-IBD study. *Dig Liver Dis*. 2019;51(7):972–977. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.007.
24. Sánchez-Martínez M.A., García-Planella E., Laiz A., Puig L. Inflammatory Bowel Disease: Joint Management in Gastroenterology and Dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(3):184–191. doi: 10.1016/j.ad.2016.07.007.
25. Vedak P., Kroshinsky D., St John J., Xavier R.J., Yajnik V., Ananthakrishnan A.N. Genetic basis of TNF- $\alpha$  antagonist associated psoriasis in inflammatory bowel diseases: a genotype-phenotype analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(6):697–704. doi: 10.1111/apt.13542.
26. Pugliese D., Guidi L., Ferraro P.M., Marzo M., Felice C., Celleno L. et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(7):880–888. doi: 10.1111/apt.13352.
27. Melo F.J., Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):1521–1532. doi: 10.1111/ijd.14072.
28. Nidegger A., Mylonas A., Conrad C. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF – a clinical challenge. *Rev Med Suisse*. 2019;15(644):668–671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30916904>.
29. Ezzedine K., Visseaux L., Cadiot G., Brixi H., Bernard P., Reguiat Z., Ustekinumab for skin reactions associated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in patients with inflammatory bowel diseases: A single-center retrospective study. *J Dermatol*. 2019;46(4):322–327. doi: 10.1111/1346-8138.14816.
30. Afzali A., Wheat C.L., Hu J.K., Olerud J.E., Lee S.D. The association of psoriasisiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):480–488. doi: 10.1016/j.crohns.2013.10.013.
31. Bae J.M., Lee H.H., Lee B.I., Lee K.M., Eun S.H., Cho M.L. et al. Incidence of psoriasisiform diseases secondary to tumour necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(2):196–205. doi: 10.1111/apt.14822.
32. Peer F.C., Miller A., Pavli P., Subramaniam K. Paradoxical psoriasisiform reactions of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients. *Intern Med J*. 2017;47(12):1445–1448. doi: 10.1111/imj.13637.
33. Weizman A.V., Sharma R., Afzal N.M., Xu W., Walsh S., Stempak J.M. et al. Stricture and Fistulizing Crohn's Disease Is Associated with Anti-tumor Necrosis Factor-Induced Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(9):2430–2438. doi: 10.1007/s10620-018-5096-2.
34. Almutairi D., Sheasgreen C., Weizman A., Alavi A. Generalized Pustular Psoriasis Induced by Infliximab in a Patient with Inflammatory Bowel Disease. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(5):507–510. doi: 10.1177/1203475418758986.
35. Eickstaedt J.B., Killpack L., Tung J., Davis D., Hand J.L., Tollefson M.M. Psoriasis and Psoriasiform Eruptions in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(3):253–260. doi: 10.1111/pde.13081.
36. Udkoff J., Cohen P.R. Severe Infliximab-Induced Alopecia and Scalp Psoriasis in a Woman with Crohn's Disease: Dramatic Improvement after Drug Discontinuation and Treatment with Adjuvant Systemic and Topical Therapies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(4):689–695. doi: 10.1007/s13555-016-0156-z.
37. Nissen L.H.C., Pierik M., Derikx L.A.A.P., de Jong E., Kievit W., van den Heuvel T.R.A. et al. Risk Factors and Clinical Outcomes in Patients with IBD with Melanoma. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):2018–2026. doi: 10.1097/MIB.0000000000001191.
38. Anderson A.J.M., Ferris L.K., Binion D.G., Smith K.J. Cost-Effectiveness of Melanoma Screening in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(10):2564–2572. doi: 10.1007/s10620-018-5141-1.
39. Anderson A., Ferris L.K., Click B., Ramos-Rivers C., Koutroubakis I.E., Hashash J.G. et al. Low Rates of Dermatologic Care and Skin Cancer Screening Among Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2018;63(10):2729–2739. doi: 10.1007/s10620-018-5056-x.
40. Hagen J.W., Pugliano-Mauro M.A. Nonmelanoma Skin Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Thiopurine Therapy: A Systematic Review of the Literature. *Dermatol Surg*. 2018;44(4):469–480. doi: 10.1097/dss.0000000000001455.

### Информация об авторах:

**Александров Тимофей Леонидович**, младший научный сотрудник отдела функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адила, д. 2; e-mail: alexandrov\_tl@mail.ru

**Халиф Игорь Львович**, д.м.н., профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адила, д. 2

**Халиф Айгуль Юлаевна**, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; e-mail: aiguls1@mail.ru

**Хисматуллина Зарема Римовна**, д.м.н. профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; e-mail: hzr07@mail.ru

**Шапина Марина Владимировна**, к.м.н., руководитель отдела функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адила, д. 2; e-mail: shapina.mv@yandex.ru

### Information about the authors:

**Timofey L. Aleksandrov**, Junior Researcher, Department of Functional and Inflammatory Bowel Diseases, Federal State Budgetary Institution "A. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyama Adilya St., Moscow, 123423, Russia; e-mail: alexandrov\_tl@mail.ru

**Igor L. Khalif**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department for the Study of Inflammatory and Functional Bowel Diseases, Federal State Budgetary Institution "A. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyama Adilya St., Moscow, 123423, Moscow

**Aygul Yu. Khalif**, Teaching Assistant, Chair for Dermatovenerology with Dermatovenerology and Cosmetology Modules, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; e-mail: aiguls1@mail.ru

**Zarema R. Khismatullina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Dermatovenerology with Dermatovenerology and Cosmetology Modules, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; e-mail: hzr07@mail.ru

**Marina V. Shapina**, Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Functional and Inflammatory Bowel Diseases, Federal State Budgetary Institution "A. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyama Adilya St., Moscow, 123423, Russia; e-mail: shapina.mv@yandex.ru

## Синергизм компонентов как основной подход к формированию пробиотического комплекса

**Е.В. Ших**✉, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

**С.А. Соловьева**, ORCID: 0000-0002-2013-3455, e-mail: s.solovieva@outlook.com

**А.В. Перков**, ORCID: 0000-0001-5896-1419, e-mail: sasha1971per@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Разработка пробиотической продукции, содержащей несколько штаммов: *Bifidobacterium lactis* BI-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, является перспективным направлением, т. к. увеличивает потенциал профилактического воздействия. Согласно результатам экспериментальных исследований *in vitro*, штаммы *Lactobacillus acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* BI-04 устойчивы к условиям низкого pH и выживают при наличии желчи в концентрациях, присутствующих в двенадцатиперстной кишке. Демонстрируют высокую адгезию к линиям эпителиальных клеток человека – Caco-2 и HT-29. В экспериментах *in vitro* доказано ингибирующее действие штаммов *L. acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* Lr-32 на следующие патогены: *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*. Комбинация пробиотических штаммов с подтвержденными эффектами *in vitro* и *in vivo* с пребиотиком и витаминами группы В является рациональной. Дополнительные благоприятные условия в виде наличия питательной среды (пребиотик), достаточное энергообеспечение (коферментные витамины) способствуют повышению колонизационного потенциала. Инулин и витамины группы В обладают собственной активностью, которая синергична с активностью пробиотических микроорганизмов. Витамин В<sub>12</sub> имеет в своей структуре порфириноподобное, или корриновое, кольцо, связанное с атомом кобальта четырьмя координационными связями, и является представителем группы корриноидов. Микроорганизмы, заселяющие желудочно-кишечный тракт человека, в качестве кофакторов используют экзогенно поступившие корриноиды кобаламина. Целесообразно сопровождать применение пробиотиков дополнительным поступлением в организм витамина В<sub>12</sub>, т. к. микробные сообщества кишечника являются вероятными конкурентами в потреблении кобаламина. Рациональный подбор компонентов способствует максимальной реализации потенциальных профилактических эффектов пробиотических микроорганизмов.

**Ключевые слова:** бифидобактерии, лактобактерии, инулин, кобаламин, корриноиды

**Для цитирования:** Ших Е.В., Соловьева С.А., Перков А.В. Синергизм компонентов как основной подход к формированию пробиотического комплекса. *Медицинский совет*. 2020;(5):120–127. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-120-127.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Synergism of components as the main approach to creation of a probiotic complex

**Evgenia V. Shikh**✉, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

**Svetlana A. Solovieva**, ORCID: 0000-0002-2013-3455, e-mail: s.solovieva@outlook.com

**Aleksandr V. Perkov**, ORCID: 0000-0001-5896-1419, e-mail: sasha1971per@yandex.ru

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

Development of probiotic products containing several strains: *Bifidobacterium lactis* BI-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14 and *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, is an upcoming trend, as it builds capacity of preventive treatment. According to the results of *in vitro* experimental studies, the strains of *Lactobacillus acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* BI-04 are resistant to low pH conditions and survive in the concentrations of bile salts in the small intestine. Demonstrate high adhesion to the human epithelial cell lines – Caco-2 and HT-29. *In vitro* experiments have shown the inhibitory effect of strains *L. acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* Lr-32 on the following pathogens: *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*. The probiotic strains with *in vitro* and *in vivo* confirmed effects combined a prebiotic and B vitamins is considered a rational combination. Additional favourable conditions in the form of nutrient medium (prebiotic), sufficient energy supply (coenzyme vitamins) contribute towards the increase of colonization potential. Inulin and B vitamins have their own activity, which is synergistic with the probiotic microorganism activity. Vitamin В<sub>12</sub> has a porphyrin-like or corrine ring in its structure, which is linked to the cobalt atom by four coordination bonds and is representative of corrinoids group. Microorganisms inhabiting the GI tract use exogenously produced cobalamin corrinoids as cofactors. It is appropriate to add the use of probiotics with additional exogenous intake of vitamin В<sub>12</sub>, as microbial communities of the human gut are likely competitors in the consumption of cobalamin. The rational selection of components contributes to the maximum implementation of potential preventive effects of probiotic microorganisms.

**Keywords:** bifidobacteria, lactobacilli, inulin, cobalamin, corrinoids

**For citation:** Shikh E.V., Solovieva S.A., Perkov A.V. Synergism of components as the main approach to the formation of a probiotic complex. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):120–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-120-127.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Коррекция биоценозов различных биотопов организма человека, в первую очередь желудочно-кишечного тракта, является неотъемлемой частью профилактической и лечебной стратегии, применяемой при заболеваниях внутренних органов.

Микрофлора в настоящее время рассматривается как самостоятельный дополнительный многоклеточный орган, играющий важную роль в обеспечении гомеостаза организма человека. Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных отделах, составляет  $10^{15}$  (100 трлн), что на два порядка больше, чем количество клеток собственно организма человека [1].

Активно применяются пробиотические микроорганизмы в продуктах с различным регистрационным статусом: лечебное питание, пищевая добавка (БАД), лекарственный препарат, биологический препарат. В состав БАД входят определенные пробиотические штаммы, благотворное влияние которых на здоровье человека подтверждено в рандомизированных клинических исследованиях, метаанализах, крупных обсервационных исследованиях. Продовольственная и Сельскохозяйственная организации ООН (FAO/ФАО), Всемирная организация здравоохранения предъявляют следующие требования к БАД, содержащим пробиотики: идентификация рода и вида пробиотических штаммов, в т. ч. и с применением генетических тестов; доказанная эффективность в исследованиях *in vitro*; наличие положительных результатов клинических исследований с участием людей [2].

Воздействие, которое оказывают пробиотические бактерии, входящие в состав БАД, сходно с воздействием нормальной микрофлоры: обеспечение колонизационной резистентности; регуляция газового состава, редокс-потенциала кишечника; синтез ферментов метаболизма; биосинтетическая функция, влияние на перистальтику кишечника; регуляция водно-солевого обмена; энергообеспечение; участие в процессах детоксикации; протективное действие на слизистую кишечника; формирование специфического и неспецифического иммунного ответа организма.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, «пробиотики – это живые микроорганизмы, прием адекватных количеств которых обеспечивает положительное влияние на организм хозяина».

Для оказания эффекта бактерии должны быть живыми, число пробиотических бактерий в продукте – достаточным для оказания положительного эффекта – на конец срока годности  $10^6$ – $10^9$  [3].

Штаммы, на основе которых производятся пробиотические препараты, выделены от здоровых людей, идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам, имеют генетический паспорт.

Высокий профиль безопасности пробиотика является одним из ключевых требований. Статус GRAS (Generally Regarded As Safe), который подразумевает использование без ограничений, в т. ч. и в фармацевтической сфере, имеют два микроорганизма: *B. lactis* BB-12 и *S. thermo-*

*philus* TH-4. EFSA (Европейское агентство по контролю за качеством пищевых продуктов) разработало свои критерии безопасности и качества для пробиотиков с возможностью присвоения им специального статуса – QPS. Наличие статуса QPS – своеобразная гарантия безопасности того или иного микроорганизма, основанная на «разумных» доказательствах. Полный список микроорганизмов, имеющих статус QPS, представлен на официальном сайте EFSA: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>. Данный список регулярно обновляется.

Стратегия применения только пробиотических микроорганизмов для нормализации биоценоза ЖКТ, по сути дела, представляет собой заместительную терапию. В ряде случаев при экзогенном поступлении пробиотических штаммы не колонизируются в кишечнике после окончания курса пробиотикотерапии. Для того чтобы пробиотические бактерии заселили биотоп, необходимо, чтобы они, совершив пассаж по ЖКТ и преодолев кислотный барьер и влияние желчных кислот, добрались до места, что обеспечивает форма выпуска препарата либо использование пробиотических штаммов с доказанной устойчивостью к агрессивным средам верхних отделов ЖКТ. Помимо этого, должны иметь место дополнительные благоприятные условия, а именно: наличие питательной среды (пребиотиков), достаточное энергообеспечение (коферментные витамины). В связи с этим комбинированные препараты – синбиотики обладают видимыми преимуществами. Примером синбиотика, имеющего рациональный состав, является БАД Витастронг Флориоза, в состав которой входят пробиотические штаммы (*Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* Bl-04); пребиотик-инулин; витамины группы B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ).

## ПРОБИОТИКИ: БИФИДО- И ЛАКТОБАКТЕРИИ

Наиболее часто для производства пробиотических препаратов используют штаммы грамположительных кислотолюбивых микроорганизмов рода *Lactobacillus* (виды *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. fermentum*, *L. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* и *L. johnsonii*), а также неферментирующих бактерий рода *Bifidobacterium* (виды *B. animalis*, *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*), населяющих кишечник здоровых людей. Каждый род пробиотических бактерий содержит значительное число видов, в состав которых входят различные штаммы, которые имеют свои специфические особенности. Эффекты одного штамма нельзя экстраполировать на другой штамм, даже если они принадлежат к тому же виду микроорганизмов [4].

*Лактобациллы*. Антагонистическое действие лактобацилл к патогенным, условно-патогенным микроорганизмам имеет неспецифические и специфические механизмы. Общее свойство молочнокислых бактерий – продукция молочной кислоты (которая сама по себе проявляет определенный бактерицидный эффект) и связанное с

этим снижение pH среды до значений, несовместимых с жизнедеятельностью многих групп микроорганизмов. Кроме того, в кислых условиях может усиливаться действие специфических факторов антагонизма. Некоторые штаммы лактобацилл способны с помощью собственных пероксидаз активировать образование перекиси водорода и ряда перекисных соединений (тиоцианат, гипотиоцианат), обладающих сильным бактерицидным действием на многие микроорганизмы, включая эукариоты.

Особый интерес вызывает продуцирование некоторыми штаммами лактобактерий бактериоцинов. Они представляют собой вещества белковой природы, полипептиды с узким спектром бактерицидного действия. На сегодняшний день механизм действия бактериоцинов, вызывающих гибель чувствительных микроорганизмов, остается не до конца изученным. Показано, например, что они могут встраиваться в клеточную мембрану, приводя к нарушению ее проницаемости и протонного потенциала, блокировать репликацию ДНК и белковый синтез, мешать делению клеток, т. е. вызывать изменения, которые несовместимы с жизнедеятельностью клетки.

Для выживания пробиотических бактерий при прохождении через желудочно-кишечный тракт имеют значение разнообразные свойства, наиболее важным из которых является толерантность к высококислотным условиям, присутствующим в желудке, и к концентрациям желчных солей, обнаруживаемых в тонком кишечнике. Помимо своих основных функций, связанных с пищеварением, желчь, точнее содержащиеся в ней желчные кислоты, предупреждает адгезию экзогенных микробов к кишечному эпителию [5].

### Данные исследований in vitro

Штаммы лактобактерий, входящие в состав Флориозы, проявляют довольно высокую устойчивость к желчи и демонстрируют высокую колонизационную способность.

Согласно результатам экспериментальных исследований in vitro штаммы *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* Lr-32 устойчивы к условиям низкого pH и выживают при наличии желчи в концентрациях, присутствующих в двенадцатиперстной кишке. Выживаемость *Lactobacillus acidophilus* La-14 в соляной кислоте и пепсине (1%) при pH 3 в течение 1 часа при 37 °C составила более 90%, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 – более 70%. Выживаемость в среде, содержащей 0,3% солей желчных кислот, для *Lactobacillus acidophilus* La-14 составила более 90%, для *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 – более 80% (табл. 1).

В настоящее время установлено, что адгезионная способность лактобацилл носит выраженный штаммовый характер, а от высокой адгезивности штамма зависит его биосовместимость с организмом хозяина. В экспериментальных исследованиях in vitro штаммы *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* Lr-32 продемонстрировали высокую адгезию к линиям эпителиальных клеток человека – Caco-2 и HT-29 (табл. 1). Результаты данного исследования демонстрируют потенциал изучаемых штаммов в нарушении адгезии патогенной микрофлоры путем вытеснения ее из рецепторов для адгезии, что обеспечивает колонизационную резистентность и повышает барьерную функцию слизистой оболочки. Устойчивое связывание со слизистой оболочкой кишечника может продлить время пребывания пробиотического штамма в кишечнике. Это взаимодействие со слизистой оболочкой способствует более тесному контакту пробиотика с кишечной иммунной системой, что является определяющим фактором в модуляции иммунного ответа<sup>1,2</sup>.

Многие штаммы лактобацилл обладают антагонистической активностью по отношению к патогенным, условно-

<sup>1</sup> *Lactobacillus acidophilus* La-14 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: [https://probiom.com/pub/media/papers/TM\\_NCFM\\_June20101.pdf](https://probiom.com/pub/media/papers/TM_NCFM_June20101.pdf). Assessed on Apr/16, 2020.

<sup>2</sup> *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: <http://howaru.cn/wp-content/uploads/2019/01/LACTOBACILLUS-RHAMNOSUS-Lr-32%2%AEPdf.pdf>. Assessed on Apr/16, 2020.

● **Таблица 1.** Результаты экспериментальных исследований in vitro, характеризующих способность к адгезии штаммов *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32<sup>\*,\*\*</sup>

● **Table 1.** In vitro experimental study results showing the adhesiveness of strains of *Lactobacillus acidophilus* La-14 and *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32<sup>\*,\*\*</sup>

		<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lr-32
Кислотоустойчивость		(>90% выживаемости в соляной кислоте и пепсине (1%) при pH 3 в течение 1 часа при 37 °C)	(>70% выживаемости в соляной кислоте и пепсине (1%) при pH 3 в течение 1 ч при 37 °C)
Устойчивость к солям желчных кислот		(>90% выживаемости в среде, содержащей 0,3% солей желчных кислот)	(>80% выживаемости в среде, содержащей 0,3% солей желчных кислот)
Резистентность к пепсину		(>60% в среде, содержащей 0,3% пепсина при pH 2 в течение 1 ч)	(>40% в среде, содержащей 0,3% пепсина при pH 2 в течение 1 ч)
Резистентность к панкреатину		(>60% выживаемости в 0,1% среде, содержащей панкреатин, при pH 8 в течение 2 часов)	(>60% выживаемости в 0,1% среде, содержащей панкреатин, при pH 8 в течение 2 часов)
Сцепление с клетками кишечника человека in vitro	HT-29	Очень высокая	Высокая
	Caco-2	Высокая	Высокая

\* *Lactobacillus acidophilus* La-14 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: [https://probiom.com/pub/media/papers/TM\\_NCFM\\_June20101.pdf](https://probiom.com/pub/media/papers/TM_NCFM_June20101.pdf). Assessed on Apr/16, 2020.

\*\* *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: <http://howaru.cn/wp-content/uploads/2019/01/LACTOBACILLUS-RHAMNOSUS-Lr-32%2%AEPdf.pdf>. Assessed on Apr/16, 2020.

патогенным и технически вредным микробам. Предполагаемые механизмы действия пробиотических штаммов против патогенных микроорганизмов разнообразны и включают в себя не только конкуренцию с патогеном за участок прикрепления или источники питания, но и ингибирование синтеза и/или действия бактериальных токсинов, способность коагрегировать с патогенами и стимулировать продукцию иммуноглобулина А. Экспериментальные исследования *in vitro* продемонстрировали ингибирующее действие *L. acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* Lr-32 на следующие патогены: *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*<sup>3,4</sup> [6].

**Бифидобактерии.** Бифидофлора составляет до 40–60% кишечной микрофлоры. Бифидобактерии сохраняют свою жизнеспособность на протяжении всего пищеварительного тракта, в т. ч. при pH 3,5, проявляют устойчивость в среде с низким содержанием кислорода и остаются стабильными в процессе промышленной переработки. Все применяемые штаммы пробиотиков обладают относительно высокой степенью безопасности, но наилучший профиль безопасности имеют бифидобактерии. Совокупность вышеперечисленных свойств объясняет широкое применение бифидобактерий в составе пищевых продуктов и БАД.

*Bifidobacterium lactis* Bl-04 проявляют довольно высокую устойчивость к желчи и демонстрируют высокую колонизационную способность. Согласно результатам экспериментальных исследований *in vitro* *Bifidobacterium lactis* Bl-04 является устойчивым к условиям низкого pH и выживает при наличии желчи в концентрациях, присутствующих в двенадцатиперстной кишке. Выживаемость *Bifidobacterium lactis* Bl-04 в соляной кислоте и пепсине (1%) при pH 3 в течение 1 часа при 37 °C составила более 90%; выживаемость в среде, содержащей 0,3% солей желчных кислот, – более 90% (табл. 2).

В экспериментальных исследованиях *in vitro* штамм продемонстрировал высокую адгезию к линиям эпителиальных клеток человека – Caco-2 и HT-29<sup>5,6</sup>.

### Данные исследований *in vivo*

*Bifidobacterium lactis* Bl-04 является штаммом, эффективность которого в комбинации с другими пробиотиками достаточно хорошо изучена в клинических исследованиях при антибиотикоассоциированной диарее (ААД). Здоровым добровольцам одновременно с аугментинном дважды в день назначали плацебо или пробиотическую смесь, в состав которой входили следующие штаммы: *Bifidobacterium lactis* Bl-04 и Bi-07, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 и

*Bifidobacterium bifidum* BB-12. В результате исследования сделан вывод о том, что пробиотическая смесь такого состава профилактирует развитие ААД и ускоряет восстановление биоценоза [7].

В другом исследовании с участием 503 добровольцев изучено влияние комбинации *B. lactis* Bl-04, *B. lactis* Bi-07, *L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37 на частоту ААД и тяжесть симптомов со стороны ЖКТ. Частота возникновения ААД в группе пациентов, получавших плацебо, в два раза превысила частоту возникновения ААД в группе пациентов, получавших пробиотическую смесь [8, 9].

Всемирная гастроэнтерологическая организация рекомендует штамм *Bifidobacterium lactis* Bl-04 в составе пробиотических смесей для профилактики ААД [10].

Ряд опубликованных в литературе результатов исследований открывает новые возможности применения изученных штаммов, которые входят в состав Флориозы.

Перспективным в плане клинического применения является наличие у *L. acidophilus* La-14 способности расщеплять оксалаты. Данный штамм является потенциально полезным пробиотиком для профилактики заболеваний, связанных с нарушением обмена оксалатов [11].

В экспериментальных исследованиях на животных изучено влияние как живых бактерий, так и истощенного супернатанта клеточной культуры (ИСКК) *L. acidophilus* La-14 на кишечную флору мышей с диареей, индуцированной интраперитонеальным введением ампициллина в дозировке 2000 мг/кг/день в течение 3 дней. Введение ИСКК, живых бактерий и комбинации ИСКК плюс живые бактерии привело к статистически значимому увеличению численности (в сравнении с таковыми в группе спонтанного восстановления) *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, уменьшению численности *Escherichia coli* и *Enterococcus* [12].

Пробиотические штаммы *B. lactis* Bl-04 и *L. acidophilus* способны влиять как на локальный, так и на системный иммунный ответ и усиливать его при проведении вакцинации. Изучены иммуномодулирующие свойства комбинации пробиотических штаммов *B. lactis* Bl-04 и *L. acidophilus* у здоровых добровольцев, которым проводили оральную вакцинацию против холеры. В сыворотке крови определя-

● **Таблица 2.** Результаты экспериментальных исследований *in vitro*, характеризующих способность к адгезии *Bifidobacterium lactis* Bl-04\*

● **Table 2.** *In vitro* experimental study results showing the adhesiveness of *Bifidobacterium lactis* Bl-04\*

Кислотоустойчивость	(>90% выживаемости в соляной кислоте и пепсине (1%) при pH 3 в течение 1 часа при 37 °C)	
Устойчивость к солям желчных кислот	(>90% выживаемости в среде, содержащей 0,3% солей желчных кислот)	
Сцепление с клетками кишечника человека <i>in vitro</i>	HT-29	Высокая
	Caco-2	Высокая

\* *Bifidobacterium lactis* Bl-04 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: <http://howaru.cn/wp-content/uploads/2019/01/BIFIDOBACTERIUM-LACTIS-BL-04%2%AE.pdf>. Assessed on Apr/16, 2020.

<sup>3</sup> *Lactobacillus acidophilus* La-14 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: [https://probiom.com/pub/media/papers/TM\\_NCFM\\_June20101.pdf](https://probiom.com/pub/media/papers/TM_NCFM_June20101.pdf). Assessed on Apr/16, 2020.

<sup>4</sup> *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: <http://howaru.cn/wp-content/uploads/2019/01/LACTOBACILLUS-RHAMNOSUS-LR-32%2%AE.pdf>. Assessed on Apr/16, 2020.

<sup>5</sup> *Lactobacillus acidophilus* La-14 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: [https://probiom.com/pub/media/papers/TM\\_NCFM\\_June20101.pdf](https://probiom.com/pub/media/papers/TM_NCFM_June20101.pdf). Assessed on Apr/16, 2020.

<sup>6</sup> *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 [No Authors Listed] 2008 Danisco Technical Memorandum. URL: <http://howaru.cn/wp-content/uploads/2019/01/LACTOBACILLUS-RHAMNOSUS-LR-32%2%AE.pdf>. Assessed on Apr/16, 2020.

ли специфические IgA, IgG и IgM, а в слюне – IgA. Назначение добровольцам пробиотиков привело к более быстрой и высокой индукции специфических IgA и IgG в сравнении с контрольной группой, что указывает на участие данных штаммов в стимуляции специфического иммунитета [13].

## ПРЕБИОТИК ИНУЛИН

Под понятием «пребиотик» подразумевают неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые благотворно влияют на здоровье хозяина, выборочно стимулируя рост и/или активность одного или нескольких видов бактерий в толстой кишке [14].

Продовольственная и Сельскохозяйственная организации Объединенных Наций (Food and Agriculture Organization, FAO) и ВОЗ определяют пребиотики как пищевые компоненты, которые приносят пользу здоровью хозяина, связанную с изменением микробиоты [15].

Согласно ГОСТ Р 56201-2014 «Продукты пищевые функциональные. Методы определения бифидогенных свойств», «пребиотические вещества – это неперевариваемые пищевые вещества, избирательно стимулирующие рост и/или биологическую активность одного или ограниченного числа представителей защитной микрофлоры кишечника человека, способствующие поддержанию ее нормального состава и биологической активности»<sup>7</sup>.

Изначально в качестве критериев выбора пребиотика рассматривалась концепция «resistant – fermentation – selectivestimulation», т. е. устойчивость к кислой среде желудка, ферментам в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и адсорбции в тонкой кишке; ферментируемость кишечной микрофлорой с выборочной стимуляцией роста и/или активности полезных для здоровья кишечных бактерий [12, 13]. Основываясь на таких положениях, как специфическая ферментация только бактериальным пулом и изменение активности/численности в основном бифидо- и лактобактерий, к пребиотикам можно отнести фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Согласно мнению ряда авторов, полностью этим критериям соответствует только инулин и трансгалактоолигосахариды, частично лактулоза [16].

Инулин – вещество природного происхождения. Сырьем для получения инулина являются корни и клубни цикория и топинамбур. Полученные из инулина низкомолекулярные фракции называют олигофруктозой. Молекулы инулина соединены особыми связями, которые не расщепляются пищеварительными ферментами человека в верхних отделах ЖКТ, в толстой кишке они ферментируются с образованием энергии и таких конечных продуктов, как молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты. Пребиотики расщепляются исключительно здоровой микрофлорой кишечника, т. е. являются питанием для микробиоты.

По данным зарубежных исследований, препараты на основе инулина, полисахарида растительного происхождения, являясь пребиотиками, избирательно стимулируют рост бифидобактерий и лактобацилл, подавляют рост условно-патогенных микроорганизмов, а также способствуют нормализации моторной функции кишечника. Инулин увеличивает объем и повышает увлажнение каловых масс, задерживает жидкость в просвете кишечника, за счет активных метаболитов стимулирует и регулирует моторику кишечника [17].

Инулин влияет: на метаболизм липидов, уменьшая риск атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе; на углеводный обмен, возможно, предотвращая или отодвигая дебют сахарного диабета 2-го типа [18].

Инулин за счет стимуляции апоптоза колоноцитов может влиять на воспалительные процессы в кишечнике. Прием инулина и фруктоолигосахаридов улучшает всасывание кальция и магния, снижает риск остеопороза. Модуляция инулином секреции гастроинтестинальных пептидов, в частности участвующих в метаболизме жиров, рассматривается в настоящее время в качестве фактора усиления антиканцерогенной и противовоспалительной активности организма [19].

## ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Согласно определению, витамины – это вещества, которые не вырабатываются в организме хозяина или вырабатываются в количествах, недостаточных для обеспечения жизнедеятельности. В связи с этим необходимо обеспечивать экзогенное поступление этих микронутриентов в организм на уровне физиологической суточной потребности. Витамины в качестве коферментов задействованы в фундаментальных биологических процессах, в т. ч. и у кишечного микробного сообщества.

Витамин В<sub>12</sub> имеет в своей структуре порфириноподобное, хромофорное, или корриновое, кольцо, связанное с атомом кобальта четырьмя координационными связями через атомы азота, и является представителем группы корриноидов.

В настоящее время известно двенадцать корриноидов, различия между которыми определяются строением одного нижнего лиганда. Восемь корриноидов присутствуют в желудочно-кишечном тракте человека. Все идентифицированные корриноиды обладают способностью к переносу метильных групп, однако не все они могут быть использованы для выполнения этой функции в организме человека [20, 21]. Корриноиды, отличные от кобаламина, плохо распознаются внутренним фактором человека, ключевым белком, необходимым для транспорта кобаламина из просвета тонкой кишки. Эволюционно сформировавшиеся механизмы обеспечивают поступление в клетки человека кобаламина, при этом блокируют поглощение клеткой корриноидов, которые не могут быть использованы в качестве кофакторов [22]. Микроорганизмы, заселяющие желудочно-кишечный тракт, также в качестве кофакторов используют экзогенно поступившие корриноиды кобаламина, а не продукт

<sup>7</sup> Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утв. Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 г. №299. URL [http://www.tsouz.ru/KTS/KTS17/Pages/P2\\_299.aspx](http://www.tsouz.ru/KTS/KTS17/Pages/P2_299.aspx).

биосинтеза de novo [23]. Существует предположение, что кишечные микробы используют 80% пищевого кобаламина [20, 24]. Исследователями сделан вывод о том, что микробные сообщества кишечника являются вероятными конкурентами для диетического кобаламина, поступающего в организм человека. Данные факты подтверждают необходимость дополнительного экзогенного поступления в организм кобаламина для нормализации микрофлоры.

Витамины группы В обладают коферментными функциями: входят в состав коферментов и простетических групп, обеспечивающих процессы жизнедеятельности организма человека. Коферментной формой витамина В<sub>1</sub> является тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат); коферментной формой витамина В<sub>2</sub> – флавинадениндинуклеотид, витамина В<sub>6</sub> – пиридоксаль-5-фосфат.

Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) задействован в процессах клеточного дыхания, ассимиляции, в углеводном, жировом, белковом и минеральном обменах. Рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) активно участвует в окислительно-восстановительных процессах, клеточном дыхании, окислении углеводов, молочной кислоты, альдегидов, обмене жиров, порфиринов, синтезе белков, окислительном дезаминировании аминокислот. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) является неотъемлемой частью белкового и жирового обмена, реакций переаминирования и декарбоксилирования аминокислот, переноса сульфгидрильных групп, обмена триптофана, гистидина, метионина, цистина, окисления и синтеза жира, ненасыщенных жирных кислот. Может синтезироваться бактериальной флорой кишечника [25].

Известным является факт, что синтез АТФ осуществляется посредством ферментов, кофакторами которых являются и тиамин фосфат, и пиридоксаль фосфат. Идентифицированы белки в организме человека, активность или уровни которых взаимосвязаны с обеспеченностью орга-

низма и витамином В<sub>1</sub>, и витамином В<sub>6</sub>, и витамином В<sub>12</sub>. Таким образом, синергидные взаимодействия витаминов группы В проявляются на молекулярном уровне, включают в себя метаболизм аминокислот, углеводов, липидов, синтез АТФ и др. [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флоридоза представляет собой источник пробиотических штаммов бифидобактерий *Bifidobacterium lactis* BI-04, лактобактерий *Lactobacillus acidophilus* La-14 и *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, предназначенный для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры. Разработка пробиотической продукции, содержащей несколько штаммов, является перспективным направлением, т. к. увеличивает потенциал профилактического воздействия. Входящие в состав БАД инулин и витамины группы В обладают собственной активностью, которая является синергичной с активностью пробиотических микроорганизмов. Целесообразно сопровождать применение пробиотиков дополнительным экзогенным поступлением в организм витамина В<sub>12</sub>, т. к. микробные сообщества кишечника являются вероятными конкурентами в потреблении кобаламина. Комбинация штаммов пробиотиков с изученными и подтвержденными свойствами с пребиотиками, которые представляют собой питательную среду для бифидо- и лактобактерий, заселяющих толстый кишечник, повышает колонизационный потенциал. Рациональный подбор компонентов Флоридозы способствует максимальной реализации потенциальных профилактических эффектов пробиотических микроорганизмов.

Поступила / Received: 02.04.2020  
Поступила после рецензирования / Revised: 17.04.2020  
Принята в печать / Accepted: 21.04.2020

## Список литературы

1. Никонов Е.Л., Попова Е.Л. (ред.). *Микробиота*. М.: Медиа Сфера; 2019. 255 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38244535>.
2. Venugopalan V., Shriner K.A., Wong-Beringer A. Regulatory Oversight and Safety of Probiotic Use. *Emerging Infectious Diseases*. 2010;16(11):1661–1665. doi: 10.3201/eid1611.100574.
3. Binns N. *Probiotics, Prebiotics and the gut microbiota*. Brussels; 2013. 32 p. Available at: <https://ilsa.org/europe/wp-content/uploads/sites/3/2016/05/Prebiotics-Probiotics.pdf>.
4. Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*. 2016;93(3):176–181. doi: 10.1159/000444066.
5. Потапов В.А. Пробиотики в гинекологии. Очередная мода или осознанная необходимость (аналитический обзор). *3 турботою про жінку*. 2015;(1):10–15. Режим доступа: [https://organosyn.com.ua/downloads/0000/0623/article\\_8\\_5.pdf](https://organosyn.com.ua/downloads/0000/0623/article_8_5.pdf).
6. Gomaa A., Verghese M., Herring J. Inhibition of Antimicrobial Resistant *Salmonella* Heidelberg by a Synbiotic Combination of Prebiotics and Probiotics in an in Vitro Model (P20-011-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(1):nzz040. doi: 10.1093/cdn/nzz040.P20-011-19.
7. Lyra A., Hillilä M., Huttunen T., Männikkö S., Taalikka M., Tenniläet J. et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10631–10642. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10631.
8. Ouwehand A.C., DongLian X., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32(4):458–463. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
9. Forssten S., Evans M., Wilson D., Ouwehand A.C. Influence of a probiotic mixture on antibiotic induced microbiota disturbances. *World J Gastroenterol*. 2014;20(35):11878–11885. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.11878.
10. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. и соавт. *Пробиотики и пребиотики*. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации; 2017. 37 с. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.
11. Turrioni S., Vitali B., Bendazzoli C., Candela M., Gotti R., Federici F., Pirovano F., Brigid P. Oxalate consumption by lactobacilli: evaluation of oxalyl-CoA decarboxylase and formyl-CoA transferase activity in *Lactobacillus acidophilus*. *J Appl Microbiol*. 2007;103(5):1600–1609. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03388.x.
12. Luo X.Y., Lun Y.Z., Gao W., Hu H.B., Wang Q., Liu Y., Yin J.S., Jiang S.J. Effects of spent culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* on intestinal flora in mice with antibiotic-associated diarrhoea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*. 2006;14(19):1870–1873. doi: 10.11569/wcj.v14.i19.1870.
13. Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018;67(9):1716–1725. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
14. Храмов А.Г., Рябцева С.А., Будкевич Р.О., Ахмедова В.Р., Родная А.Б., Маругина Е.В. Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация. *Вопросы питания*. 2018;87(1):5–17. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10001.

15. Pineiro M., Asp N.G., Reid G., Macfarlane S., Morelli L., Brunser O., Tuohy K. FAO technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3, 2):156–159. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817f184e.
16. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007;137(3):830–837. doi: 10.1093/jn/137.3.830S.
17. Буторова Л.И. Новые возможности профилактики и лечения хронического запора комплексными пребиотическими препаратами: выбор оптимального сочетания. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2012;(4):2–10. Режим доступа: [http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP\\_4\\_2012\\_P1-26\\_2-10.pdf](http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP_4_2012_P1-26_2-10.pdf).
18. Guess N.D., Dornhorst A., Oliver N., Bell J.D., Thomas E.L., Frost G.S. A randomized controlled trial: the effect of inulin on weight management and ectopic fat in subjects with prediabetes. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:36. doi: 10.1186/s12986-015-0033-2.
19. Копылова Д.В., Кошелев П.И. Возможности применения масляной кислоты и инсулина в раннем восстановительном периоде после холецистэктомии. *Лечащий врач.* 2013(2):121–125. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435641/>.
20. Degnan P.H., Taga M.E., Goodman A.L. Vitamin B12 as a Modulator of Gut Microbial Ecology. *Cell Metabolism.* 2014;20(5):769–778. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.002.
21. Keller S., Ruetz M., Kunze C., Krautler B., Diekert G., Schubert T. Exogenous 5,6-dimethylbenzimidazole caused production of a nonfunctional tetrachloroethene reductive dehalogenase in *Sulfurospirillum multivorans*. *Environ Microbiol.* 2014;16(11):3361–3369. doi: 10.1111/1462-2920.12268.
22. Nielsen M.J., Rasmussen M.R., Andersen C.B., Nexø E., Møestrup S.K. Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;(9):345–354. doi: 10.1038/nrgastro.2012.76.
23. Men Y., Seth E.C., Yi S., Crofts T.S., Allen R.H., Taga M.E., Alvarez-Cohen L. Identification of specific corrinoids reveals corrinoid modification in dechlorinating microbial communities. *Environ Microbiol.* 2015;17(12):4873–4884. doi: 10.1111/1462-2920.12500.
24. Degnan P.H., Barry N.A., Mok K.C., Taga M.E., Goodman A.L. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B12 analogs and compete in the gut. *Cell Host Microbe.* 2014;15(1):47–57. doi: 10.1016/j.chom.2013.12.007.
25. Ших Е.В., Махова А.А. *Витамины в клинической практике: научно-практическое издание.* М.: Практическая медицина; 2014. 367 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25878355>.
26. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2017;(1):40–51. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/7/7>.

## References

1. Nikonov E.L., Popova E.L. (ed.). *Microbiota.* Moscow: Media Sfera; 2019. 255 с. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38244535>.
2. Venugopalan V., Shriner K.A., Wong-Beringer A. Regulatory Oversight and Safety of Probiotic Use. *Emerging Infectious Diseases.* 2010;16(11):1661–1665. doi: 10.3201/eid1611.100574.
3. Binns N. *Probiotics, Prebiotics and the gut microbiota.* Brussels; 2013. 32 p. Available at: <https://lsl.org/europe/wp-content/uploads/sites/3/2016/05/Prebiotics-Probiotics.pdf>.
4. Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion.* 2016;93(3):176–181. doi: 10.1159/000444066.
5. Potapov V.A. Probiotics in gynecology: fashion or aware of the need (market watch). *Z turbotoyu pro zhinku = With the care of a woman.* 2015;(1):10–15. (In Russ.) Available at: [https://organosyn.com.ua/downloads/0000/0623/article\\_8\\_5.pdf](https://organosyn.com.ua/downloads/0000/0623/article_8_5.pdf).
6. Goma A., Verghese M., Herring J. Inhibition of Antimicrobial Resistant *Salmonella Heidelberg* by a Synbiotic Combination of Prebiotics and Probiotics in an in Vitro Model (P20-011-19). *Curr Dev Nutr.* 2019;3(1):nzz040. doi: 10.1093/cdn/nzz040.P20-011-19.
7. Lyra A., Hillilä M., Huttunen T., Männikkö S., Taalikka M., Tenniläet J. et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol.* 2016;22(48):10631–10642. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10631.
8. Ouwehand A.C., DongLian C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine.* 2014;32(4):458–463. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
9. Forssten S., Evans M., Wilson D., Ouwehand A.C. Influence of a probiotic mixture on antibiotic induced microbiota disturbances. *World J Gastroenterol.* 2014;20(35):11878–11885. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.11878.
10. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017. 37 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>.
11. Turróni S., Vitali B., Bendazzoli C., Candela M., Gotti R., Federici F., Pirovano F., Brigid P. Oxalate consumption by lactobacilli: evaluation of oxalyl-CoA decarboxylase and formyl-CoA transferase activity in *Lactobacillus acidophilus*. *J Appl Microbiol.* 2007;103(5):1600–1609. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03388.x.
12. Luo X.Y., Lun Y.Z., Gao W., Hu H.B., Wang Q., Liu Y., Yin J.S., Jiang S.J. Effects of spent culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* on intestinal flora in mice with antibiotic-associated diarrhoea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi.* 2006;14(19):1870–1873. doi: 10.11569/wjcd.v14.i19.1870.
13. Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut.* 2018;67(9):1716–1725. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
14. Khrantsov A.G., Ryabtseva S.A., Budkevich R.O., Akhmedova V.R., Rodnaya A.B., Marugina E.V. Prebiotics as functional food ingredients: terminology, choice and comparative evaluation criteria, classification. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2018;87(1):5–17. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2018-10001.
15. Pineiro M., Asp N.G., Reid G., Macfarlane S., Morelli L., Brunser O., Tuohy K. FAO technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3, 2):156–159. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817f184e.
16. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007;137(3):830–837. doi: 10.1093/jn/137.3.830S.
17. Буторова Л.И. New opportunities for the prevention and treatment of chronic constipation with complex prebiotic drugs: choice of optimal combination. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of St. Petersburg.* 2012;(4):2–10. (In Russ.) Available at: [http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP\\_4\\_2012\\_P1-26\\_2-10.pdf](http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP_4_2012_P1-26_2-10.pdf).
18. Guess N.D., Dornhorst A., Oliver N., Bell J.D., Thomas E.L., Frost G.S. A randomized controlled trial: the effect of inulin on weight management and ectopic fat in subjects with prediabetes. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:36. doi: 10.1186/s12986-015-0033-2.
19. Копылова Д.В., Кошелев П.И. Opportunities of butyric acid and inulin use in the early restoration period after cholecystectomy. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor.* 2013(2):121–125. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435641/>.
20. Degnan P.H., Taga M.E., Goodman A.L. Vitamin B12 as a Modulator of Gut Microbial Ecology. *Cell Metabolism.* 2014;20(5):769–778. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.002.
21. Keller S., Ruetz M., Kunze C., Krautler B., Diekert G., Schubert T. Exogenous 5,6-dimethylbenzimidazole caused production of a nonfunctional tetrachloroethene reductive dehalogenase in *Sulfurospirillum multivorans*. *Environ Microbiol.* 2014;16(11):3361–3369. doi: 10.1111/1462-2920.12268.
22. Nielsen M.J., Rasmussen M.R., Andersen C.B., Nexø E., Møestrup S.K. Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;(9):345–354. doi: 10.1038/nrgastro.2012.76.
23. Men Y., Seth E.C., Yi S., Crofts T.S., Allen R.H., Taga M.E., Alvarez-Cohen L. Identification of specific corrinoids reveals corrinoid modification in dechlorinating microbial communities. *Environ Microbiol.* 2015;17(12):4873–4884. doi: 10.1111/1462-2920.12500.
24. Degnan P.H., Barry N.A., Mok K.C., Taga M.E., Goodman A.L. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B12 analogs and compete in the gut. *Cell Host Microbe.* 2014;15(1):47–57. doi: 10.1016/j.chom.2013.12.007.
25. Shikh E.V., Makhova A.A. *Vitamins in clinical practice: a scientific and practical edition.* Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. 367 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25878355>.
26. Gromov O.A., Torshin I.Yu., Gusev E.I. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin on the level of human proteome. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2017;(1):40–51. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/7/7>.

---

**Информация об авторах:**

**Ших Евгения Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: chih@mail.ru

**Соловьева Светлана Александровна**, к.м.н., ассистент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: s.solovieva@outlook.com

**Перков Александр Владимирович**, ассистент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: sasha1971per@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Evgenia V. Shikh**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: chih@mail.ru

**Svetlana A. Solovieva**, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: s.solovieva@outlook.com

**Aleksandr V. Perkov**, Teaching Assistant, Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: sasha1971per@yandex.ru