



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 15

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

GASTROENTEROLOGY

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



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

Редакторы: Ксения Кириллова
Людмила Головина, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Мария Манзук, Сергей Палилов,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
Наб. Академика Туполева, дом 15, корп. 2
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 сентября 2020 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

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	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.05.2020
№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

Editorial team: Ksenia Kirillova
Lyudmila Golovina, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

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:

15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, 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.ФC77-30814 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 mate-
rials. 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 September 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	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	30.03.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	
№8	Neurology/Rheumatology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№9	Oncology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№10	Pediatrics	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№11	Polyclinic	30.07.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№12	Dermatology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Otorhinolaryngology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№17	Pulmonology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№18	Pediatrics	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№21	Polyclinic	30.12.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	

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:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (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*)

Гусаев 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*)

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

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*)

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

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.Г., 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*)

Шляhto 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:

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

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of 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.), 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 Vandenplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vigel, 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. Gasilina, 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*)

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

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

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

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

A.M. Mkrumyan, 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 (St 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, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

V.M. Svislitskiy, 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 (St 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 St Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St 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, Belarus) (*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, Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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

Новости. Открытия и события	7
Экспертный круглый стол. Запор: диагностика, лечение, риски	12
Функциональные заболевания ЖКТ	
И.Г. Пахомова, М.В. Малко-Скрозь Сочетанное течение ГЭРБ и функциональной диспепсии. Терапевтические возможности на клиническом примере	20
Т.Е. Полунина Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор	28
В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких Современные аспекты патогенеза и лечения диспепсии	40
Заболевания пищевода и желудка	
А.К. Стародубцев, Д.О. Кургузова, Е.Ю. Демченкова, В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва Место пантопразола в ряду препаратов для лечения ГЭРБ.	47
Заболевания печени	
С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, З.М. Ибрагимов Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии.	54
Л.В. Масловский, М.И. Буланова, О.Ф. Шапошникова, О.Н. Минушкин Возможности адеметионина в лечении больных алкогольной болезнью печени	66
Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин, В.В. Цуканов Современные международные рекомендации по ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С	72
М.В. Маевская, В.Д. Луньков, Н.И. Гейвандова, Л.К. Пальгова, И.Ю. Пирогова, М.К. Прашнова, Н.В. Марченко, Е.Н. Зиновьева, Т.А. Ильчишина, В.Т. Ивашкин, П.В. Корой Бициклл в лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени	78
А.О. Буеверов Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде	90
В.В. Скворцов, М.В. Луньков, Б.Н. Левитан Комбинированная фитотерапия при хронической алкогольной болезни печени	97
Заболевания кишечника	
О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, М.И. Буланова, Е.С. Гордиенко, Т.Б. Топчий, Н.И. Бейлина Опыт применения метапребиотиков в лечении некоторых функциональных заболеваний кишечника ...	105
Ю.О. Шульпекова, В.Ю. Русяев, Д.А. Шептулин, Н.В. Шульпекова Кишечная моторика, секреция и принципы лечения запора	113
П.А. Макаrchук, Е.Ю. Ломакина, Е.А. Белоусова Опыт применения устекинумаба у пациентов с болезнью Крона с внекишечными проявлениями (псориаз).	121
А.В. Полетова, М.В. Шапина Опыт применения адалимумаба и азатиоприна в качестве профилактики послеоперационного рецидива болезни Крона	128
Е.Ю. Плотникова, Ю.В. Захарова Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков	135
Практика	
Т.Л. Пилат, И.В. Радыш, В.В. Суровцев, М.М. Коростелева, Р.А. Ханферьян Диетическая коррекция нарушений пищеварения и функций ЖКТ после длительной самоизоляции и карантина, а также пациентов с SARS-CoV-2 в периоде реабилитации	146

Content

News, discoveries and events	7
Expert round-table. Constipation: diagnosis, treatment, risks.	12
Functional gastrointestinal diseases	
I.G. Pakhomova, M.V. Malko-Skroz Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case).	20
T.E. Polunina Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis.	28
V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin Modern aspects of the pathogenesis and treatment of dyspepsia	40
Diseases of the esophagus and stomach	
A.K. Starodubtsev, D.O. Kurguzova, E.Yu. Demchenkova, V.N. Drozdov, S.Yu. Serebrova Pantoprazole niche among the GERD-medicines	47
Liver diseases	
S.N. Mekhtiev, O.A. Mekhtieva, Z.M. Ibragimova Functional gall-bladder disorders and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy.	54
L.V. Maslovskiy, M.I. Bulanova, O.F. Shaposhnikova, O.N. Minushkin Possibilities of ademetionine in treatment of patients with alcoholic liver disease	66
J.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin, V.V. Tsukanov Current international guidelines for the management of patients with chronic viral hepatitis C	72
M.V. Maevskaya, V.D. Lunkov, N.I. Geyvandova, L.K. Palgova, I.Yu. Pirogova, M.K. Prashnova, N.V. Marchenko, E.N. Zinoveva, T.A. Ilchishina, V.T. Ivashkin, P.V. Koroy Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases	78
A.O. Bueverov Sphincter of Oddi dysfunction in the post-cholecystectomy period	90
V.V. Skvortsov, M.V. Lunkov, B.N. Levitan Combined herbal medicine for chronic alcoholic liver disease	97
Bowel disease	
O.N. Minushkin, L.V. Maslovskiy, M.I. Bulanova, E.S. Gordienko, T.B. Topchiy, N.I. Beylina Experience of using metaprebiotics in the treatment of certain functional gastrointestinal disorders ...	105
Y.O. Shulpekova, V.Yu. Rusyaev, D.A. Sheptulin, N.V. Shulpekova Intestine motility, secretion, and constipation treatment principles.	113
P.A. Makarchuk, E.Yu. Lomakina, E.A. Belousova Ustekinumab in patients with Crohn's disease with extraintestinal manifestations (psoriasis).	121
A.V. Poletova, M.V. Shapina Adalimumab and azathioprine in the prevention of postoperative crohn's disease recurrence	128
E.Yu. Plotnikova, Y.V. Zakharova Immunomodulatory effects of probiotics	135
Practice	
T.L. Pilat, I.V. Radysh, V.V. Surovtsev, M.M. Korosteleva Dietary management of digestive and gastrointestinal disorders after long-term self-isolation and lockdown as well as patients with SARS-CoV-2 during the rehabilitation period	146

Экспертный круглый стол

Запор: диагностика, лечение, риски

Согласно эпидемиологическим данным, в развитых странах запорами страдает около четверти взрослого населения. Существенно снижая качество жизни людей, они представляют серьезную медико-социальную проблему. Запоры чаще возникают у пожилых, но сталкиваются с этой проблемой и дети, и взрослые. Причинами этого недуга нередко становятся особенности современной жизни: гиподинамия, нарушения режима питания, обедненный в отношении пищевых волокон и жидкости рацион, частые стрессы и пр. К сожалению, несмотря на высокую распространенность заболевания, пациенты далеко не сразу обращаются за медицинской помощью.

Для обсуждения этой актуальной проблемы и поиска ее рационального решения мы пригласили ведущих специалистов: врача-гастроэнтеролога **Юрия Александровича Кучерявого** – к.м.н., доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главного гастроэнтеролога Центральной дирекции здравоохранения филиала ОАО «РЖД»; врача-эндоскописта **Екатерину Викторовну Иванову** – д.м.н., главного научного сотрудника НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, заведующую отделением эндоскопии медицинского центра «Петровские ворота», а также врача-колопроктолога **Даниила Рафаэлевича Маркарьяна** – к.м.н., старшего научного сотрудника Университетской клиники МГУ им. М.В. Ломоносова.



Юрий Александрович Кучерявый



Екатерина Викторовна Иванова



Даниил Рафаэлевич Маркарьян

Expert round-table

Constipation: diagnosis, treatment, risks

According to epidemiological data, nearly a quarter of the adult population in developed countries suffers from constipation. Due to a significant decrease in quality of life, it represents a serious medical and social problem. Constipation occurs more frequently in the elderly, but both children and adults face this problem. This disease is often caused by the features of modern life: hypodynamia, diet violations, a fiber- and water-depleted diet, frequent stress, etc. Unfortunately, despite the high prevalence of the disease, patients do not seek immediate medical advice.

We will discuss this urgent problem and look for new efficient solutions of it with the leading experts: Gastroenterologist **Yuri A. Kucheryavy**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Chief Gastroenterologist of Central Healthcare Directorate – Branch of Joint Stock Company “Russian Railways”; Endoscopist **Ekaterina V. Ivanova**, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Head of Endoscopy Department of Petrovskie Vorota Medical Center, and Coloproctologist **Daniil R. Markaryan**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, M.V. Lomonosov Moscow State University Clinic.

Нашу беседу мы начали с вопросов к врачу-гастроэнтерологу Ю.А. Кучерявому:

– Уважаемый Юрий Александрович, насколько актуальна в наши дни проблема запора?

Ю.К.: – Актуальность ее несомненна, а сама проблема многогранна. Этот недуг широко распространен (ему подвержены от 20 до 30% населения в мегаполисах), но при этом часто недооценивается самими людьми: многие пациенты вообще не воспринимают его всерьез [1]. СМИ и традиционное здравоохранение также не уделяют этой проблеме существенного внимания. Как следствие, пациент остается с проблемой один на один и решает ее как может: слушает советы знакомых, ищет информацию в сети Интернет, подчас принимая за правду ошибочные сведения. Актуальность проблемы для здравоохранения состоит в том, что запор встречается при огромном количестве заболеваний, в т. ч. и как осложнение лекарственной терапии.

– Как современный темп жизни и сидячая работа влияют на возникновение запора?

Ю.К.: – Социальных причин запора достаточно много. Первая и самая главная состоит в том, что наши современники мало двигаются, гипокinezия – это фактор риска запоров, особенно в популяции пожилых. Вторая причина заключается в неправильном питании: сокращении приемов пищи до 1–2 раз в день; переизбытке, гиперкалорийном рационе, обедненном в отношении нерастворимых пищевых волокон, клетчатки; нарушении питьевого режима. Например, распространено странное представление о том, что есть и пить нужно отдельно. Однако есть и пить пациентам с запорами нужно одновременно, чтобы увлажнять растительную клетчатку, которая содержится в пище.

– Врачи каких специальностей сталкиваются с пациентами с синдромом запора?

Ю.К.: – Абсолютно любой специальности. Даже грамотный стоматолог может догадаться о проблемах со стулом у пациента по состоянию его зубов. Если мы будем интересоваться проблемой, мы будем ее выявлять. Еще раз подчеркну, что запор редко бывает единственной или ведущей жалобой. Многие пациенты, не считая запор серьезной проблемой, полагают, что справляются с ним самостоятельно, или просто стесняются об этом говорить. Поэтому позиция врача должна быть активной, необходим обязательный опрос пациента в отношении регулярности стула. Например, не каждый психиатр задает такие вопросы своим пациентам, хотя большая часть психотропных препаратов вызывает замедление кишечного транзита. Эндокринолог, принимающий пациента с гипотиреозом щитовидной железы, также обязан задать вопрос о возможных запорах.

– Юрий Александрович, каковы могут быть последствия самостоятельного лечения?

Ю.К.: – Первый опыт применения незнакомого препарата может закончиться плачевно: неправильный

прием может усилить вздутие в животе или спровоцировать абдоминальную боль. Стимулирующие слабительные, особенно при передозировке, также могут вызвать и боли в животе, и диарею. Применение ректальных форм слабительных при наличии геморроя или хронических анальных трещин, которые часто сопровождают запоры, может быть очень неприятным и болезненным опытом. Печальными могут быть и отдаленные последствия: допустим, пациент наугад правильно подобрал препарат, но его нельзя использовать длительно. Со временем могут появиться и другие проблемы, например псевдомеланоз слизистой оболочки толстой кишки, вызванный применением растительных алкалоидов – сенны, крушины [2]. Это может быть атонический запор, вызванный длительным применением раздражающих слабительных, а также другие явления [3].

С пациентами, страдающими запором, безусловно, часто сталкиваются врачи-эндоскописты. В продолжение нашей беседы мы задали вопросы специалисту в этой области Е.В. Ивановой:

– Уважаемая Екатерина Викторовна, в чем заключаются особенности проведения эндоскопического исследования у пациентов с запором?

Е.И.: – Колоноскопия – это методика осмотра толстой кишки, органа, имеющего своеобразную анатомию и зачастую индивидуальные особенности. Пациенты с запорами могут иметь как функциональные проблемы, обуславливающие нарушение регулярности стула, так и органические. Одной из органических, чаще врожденных, проблем является удлинение толстой кишки, т. н. долихоколон, и в 95% случаев это связано с удлинением сигмовидной ободочной кишки – долихосигмы. Как правило, удлиненная кишка имеет дополнительные петли, что обуславливает определенные особенности проведения колоноскопии. Иногда выполнение исследования становится даже невозможным из-за этого и требуется применение других методик, например баллонно-ассистированной колоноскопии. Удлинение отделов толстой кишки также несет риски плохой подготовки пациентов к колоноскопии и может увеличивать длительность исследования за счет проблем с «трудной» кишкой, существует альтернатива стандартной колоноскопии – капсульная, неинвазивная колоноскопия, при которой нет необходимости введения эндоскопа в толстую кишку: исследование проходит абсолютно безболезненно и не сопряжено с рисками.

– Чем должна отличаться схема подготовки к исследованию у пациента с запором?

Е.И.: – У пациентов с запорами большой риск плохой подготовки к исследованию толстой кишки связан с тем, что до этапа приема очищающих кишку препаратов не происходит ежедневного опорожнения кишечника. Переход на бесшлаковую диету, которую мы всегда рекомендуем, дополнительно способствует уменьшению объема кишечного содержимого. Поэтому мы в своей практике обязательно назначаем прием слабительных препа-

ратов, например Слабилен (пикосульфата натрия) по 10–15 капель на ночь на третьи и вторые сутки до дня непосредственного приема очищающих кишку слабительных. Таким образом, мы добиваемся регулярности стула в дни, предшествующие этапу подготовки кишечника, а накануне колоноскопии назначается схема, включающая препараты на основе полиэтиленгликоля (макрогол 4000, ТН Фортранс); предпочитаем последний, т. к. он 4-литровый, полнообъемный. Малообъемные схемы не рекомендуем использовать, потому что они могут нести риски некачественной подготовки толстой кишки у пациентов с запором. Полнообъемные препараты назначаются обязательно в раздельной дозе, стандартно: 2 л вечером и 2 л утром, с соблюдением временного интервала до начала колоноскопии, который в среднем не должен превышать 5 ч. Именно этот режим с предварительным приемом Слабилен позволяет достигать высокого качества подготовки у данной категории пациентов – с результативностью около 95%.

– Каковы особенности и преимущества пикосульфата натрия при подготовке к эндоскопическому исследованию?

Е.И.: – Назначение Слабилен накануне колоноскопии обеспечивает регулярность стула и необходимое своевременное опорожнение толстой кишки. Преимущество Слабилен состоит в его достаточно быстром действии, в среднем через 10–12 ч после приема¹. Если препарат был принят на ночь, то к утру у пациента будет безболезненный стул. Слабилен обладает благоприятным профилем безопасности и легко переносится пациентами. Препарат не раздражает слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, не вызывает образования эрозий и не стимулирует избыточного слизиотделения, что очень важно для нас, врачей, проводящих диагностику заболеваний. Также важно, что его добавление в схему подготовки к колоноскопии обеспечивает качество очищения кишки, равное качеству подготовки пациентов, не страдающих запором.

Проблема запора касается и врачей-колопроктологов, за разъяснениями мы обратились к Д.Р. Маркарьяну:

– Уважаемый Даниил Рафаэлевич, каковы особенности использования слабительных в колопроктологии при лечении пациентов с запором? Есть ли определенные критерии выбора препаратов?

Д.М.: – Как в любой консервативной терапии, стартовой стратегией после исключения органических заболеваний кишечника является назначение самых простых и безопасных средств. В случае их неэффективности должна подбираться комбинация лекарственных препаратов. Стоит отметить, что основной подход к длительному лечению хронических запоров – это именно комбинированная терапия. Сегодня существует минимум 4 класса слабительных, в каждом по несколько

препаратов и несколько аналогов, и если не пользоваться их комбинациями, а применять только один препарат на протяжении долгого времени (даже в течение нескольких лет), то велика вероятность привыкания и снижения его эффективности. Стоит отметить тот факт, что около 60% пациентов, обращающихся с жалобами на запор, не имеют этого заболевания, чаще всего это их субъективное ошибочное восприятие. Поэтому необходима в первую очередь правильная постановка диагноза и грамотно собранный анамнез. На начальном этапе критически важно провести первичную диагностику, исключив более серьезные патологии: онкологические и воспалительные заболевания, а также анатомические нарушения в малом тазу, затрудняющие акт дефекации. Причем определенные анатомические изменения довольно часто встречаются у рожавших женщин (например, опущение тазового дна, внутренняя инвагинация прямой кишки, ректоцеле). То есть диагноз хронического запора должен ставиться путем исключения всех других возможных заболеваний, влияющих на нарушение эвакуации кишечного содержимого. И только после того, когда врач удостоверился, что жизненно опасных заболеваний не выявлено, можно говорить о хроническом и идиопатическом запоре и начать подбор терапии. Подбирая лекарственные средства, следует начинать с самых простых и безопасных препаратов, наблюдая за их эффективностью в течение не менее 7 дней, т. к. многие обладают накопительным эффектом. Одним из примеров подходящего лекарственного средства может быть Слабилен (натрия пикосульфат) – это отечественный препарат с прогнозируемым действием².

– Возможно ли применение слабительных у пациентов с отягощенным анамнезом – при наличии геморроя или анальных трещин?

Д.М.: – Безусловно, более того, современные стандарты лечения геморроидальной болезни включают слабительные средства как один из обязательных компонентов лечения. В подавляющем большинстве случаев краеугольным камнем геморроидальной болезни является длительное натуживание и повышение абдоминального давления. Закономерно слабительные средства при данной патологии играют важную роль, способствуя купированию симптомов геморроидальной болезни.

При лечении пациентов с диагнозом «анальная трещина» также необходимо использование слабительных средств для устранения затруднений дефекации как основной причины заболевания.

Однако при назначении слабительных у пациентов данной категории очень важно соблюсти баланс и не допустить развития диареи, т. к. это более опасный, чем запор, синдром, ухудшающий регенеративные процессы в тканях анального канала и многократно усугубляющий течение геморроидальной болезни и анальной трещины.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Слабилен табл. от 10.12.2018, капли от 14.02.2020.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Слабилен табл. от 10.12.2018, капли от 14.02.2020.

– Существуют ли ограничения по использованию ректальных форм или микроклизм? Какие формы слабительных при данных заболеваниях наиболее эффективны и безопасны?

Д.М.: – Конечно, есть некоторые ограничения по назначению ректальных форм слабительных препаратов. Такие формы в большинстве своем эффективны и безопасны, но наиболее приемлемы у пациентов молодого и среднего возраста и при эпизодических случаях возникновения запора, а не при хроническом его течении. Применение ректальных форм и микроклизм не всегда удобно, особенно если пациент страдает аноректальными заболеваниями или перенес недавно хирургическое вмешательство на этой зоне, а также по понятным причинам затруднено их применение у пациентов с избыточной массой тела или пожилого возраста. Поэтому такие средства стоит отнести к категории разового применения и для решения проблемы запора в срочном порядке. При планировании длительной консервативной терапии хронических запоров наиболее предпочтительны пероральные формы. Тем более что современные врачи имеют большой арсенал эффективных и безопасных средств в пероральной форме. Например, при применении на ночь 1 таблетки пикосульфата натрия результат от лечения будет получен уже на утро³. Это удобно для пациентов, а значит, повышается комплаентность приема и, соответственно, эффективность лечения.

Для разных ситуаций нужны различные препараты и соответствующие схемы лечения. Как врач-гастроэнтеролог выбирает оптимальное средство? За ответом мы снова обратились к Ю.А. Кучерявому:

– Юрий Александрович, какую терапию при запоре назначает врач-гастроэнтеролог? Какие существуют основные группы слабительных препаратов и в чем заключаются их принципиальные отличия?

Ю.К.: – Первая линия во всех мировых клинических рекомендациях – это модификация образа жизни: устранение факторов риска, увеличение физической активности, нормализация питьевого режима и увеличение количества пищевых волокон в рационе. Если стул при этом нормализуется, лекарственную терапию можно не применять или ограничиться БАД с пищевыми волокнами.

В случае если названные меры не срабатывают, назначаются лекарственные препараты. Две основные группы препаратов при запорах – для приема *per os* или ректально. При лечении хронического запора приоритет отдается пероральной форме.

Существуют препараты осмотического действия, размягчающие стул, – они чаще рекомендуются при отсутствии боли в животе и СРК. Препаратами выбора в этом случае могут быть лактулоза или лактитол, обладающие дополнительными пребиотическими эффектами. При хорошей переносимости пациент может использовать

эти препараты очень долго, научившись варьировать дозу в зависимости от рациона питания и физической активности.

Если исходно наблюдается выраженное вздутие или СРК с запором, то назначают полиэтиленгликоль – тщательно изученный и хорошо зарекомендовавший себя препарат осмотического действия. Он подходит для длительного применения у самых разных категорий пациентов, включая маленьких детей и беременных женщин.

Если и он не срабатывает, то существуют препараты прокинетического действия, стимулирующие перистальтику кишечника. К сожалению, их эффект реализуется не всегда и не у всех пациентов, часто развивается рефрактерность к этим средствам через 1–2 мес. приема.

Есть также большая группа т.н. стимулирующих слабительных, среди которых можно выделить сульфат магния, препараты сенны и крушины, бисакодил и пикосульфат натрия. Подробнее остановлюсь на последнем.

Пикосульфат натрия – это, пожалуй, единственная субстанция, характеризующаяся наилучшим профилем безопасности и наибольшим удобством дозирования, представлен в форме таблеток и капель. Он не оказывает раздражающего действия в верхних отделах ЖКТ⁴. Препараты стимулирующего действия разработаны для решения проблемы эпизодического запора, когда длительное время нет проблем со стулом, но внезапно может возникнуть задержка, связанная со стрессом, командировкой и т.п., а также в случаях, когда ранее подобранная терапия (например, осмотическими слабительными) оказывается недостаточно эффективной: начинается эскалация дозы, но эффект не нарастает. Тогда на помощь приходят препараты стимулирующего действия для комбинации с осмотическими препаратами, чтобы мягче и комфортнее вывести пациента из этого состояния.

Таким образом, лекарственные средства нужно использовать в минимально эффективных дозах строго по показаниям, согласно разработанным клиническим рекомендациям, российским в частности.

– Какие препараты, представленные на современном фармрынке, могут считаться опасными и устаревшими?

Ю.К.: – Здесь нужно сказать о сегменте стимулирующих слабительных, содержащих алкалоиды (препараты сенны, крушины), они вызывают раздражение слизистой кишки, длительное их применение приводит к развитию псевдомеланоза толстой кишки, т.е. к накоплению пигмента липофусцина. Научные данные говорят о том, что это может повышать риск развития предопухолевых и опухолевых состояний толстой кишки [2, 4].

Для борьбы с запором до сих пор используется сульфат магния – при лечении рефрактерного запора, калового завала у трудных пациентов, для стимуляции дефекации у послеоперационных больных. Однако это работа-

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Слабилен табл. от 10.12.2018, капли от 14.02.2020.

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Слабилен табл. от 10.12.2018, капли от 14.02.2020.

ет в руках опытного колопроктолога или гастроэнтеролога, но однозначно не является стратегией для домашнего самостоятельного использования. Стоило бы запретить продажу солевых слабительных для широких масс в аптеках, как и всех стимулирующих слабительных растительного происхождения ввиду доказанных нежелательных явлений. Если, конечно, речь не идет об эпизодическом приеме. Но пациент должен понимать, что разовый способ решения проблемы с помощью препарата сенны не должен приобрести постоянный характер. Вопросов к эффективности этих препаратов нет, все вопросы связаны с небезопасностью и несвоевременностью.

– Юрий Александрович, в чем причина такой популярности сеннодержавящих препаратов и как можно добиться правильного информирования пациентов о безопасных средствах?

Ю.К.: – Причина популярности сенны – в заблуждении пациентов относительно ее безопасности. Люди считают, что лечатся не химией, а натуральными природными компонентами, которые действительно помогают какое-то время. Играет роль, безусловно, и недостаточный уровень знаний. Именно поэтому чрезвычайно важно читать правильную литературу и опираться на научные факты. Медицинское просвещение необходимо осуществлять как среди медицинского персонала, так и среди провизоров и непосредственно среди населения.

С вопросом по поводу приема сенны мы обратились к врачу-эндоскописту Е.В. Ивановой:

– Екатерина Викторовна, каковы особенности эндоскопической картины кишечника при длительном приеме сенны? Какие опасные последствия могут возникнуть в результате приема этого слабительного?

Е.И.: – Среди пациентов бытует мнение, что если сенна – это растительный препарат, то его можно принимать длительно и бесконтрольно. Многие заваривают листики сенны либо принимают т. н. натуральные растительные слабительные препараты (в которых доза сенны порой составляет до 80%), считая их безопасными и более безвредными по сравнению с химическими слабительными. Самое главное, что такого же мнения придерживаются и многие медицинские работники, провизоры, широко рекомендуя эти препараты пациентам с запорами.

Однако, во-первых, в исследованиях *in vitro* на животных было доказано, что такие препараты имеют мутагенные и канцерогенные [4] эффекты, а во-вторых, длительное самолечение сенной может вызвать псевдомеланоз толстой кишки – патологическое состояние, при котором происходит повреждение и гибель энтероцитов толстой кишки. Эти клетки поглощаются макрофагами слизистой оболочки толстой кишки, что приводит к накоплению пигмента липофуцина, который придает слизистой, в норме розовой, с четким сосудистым рисунком, характерную коричневатую-сероватую-черную пигментацию. Слизистая оболочка становится похожей на кожу змеи. Такая слизистая является основой для раз-

вития различного рода патологических изменений, например роста эпителиальных образований (полипов). Практически у каждого 4-го пациента с колоректальным раком был обнаружен псевдомеланоз кишечника [4].

Важно, что пациент даже не подозревает о развивающемся у него патологическом состоянии, не имея жалоб и бесконтрольно принимая такое слабительное вплоть до проведения колоноскопии, при которой обычно мы и визуализируем изменения слизистой оболочки кишки, выявляем полипы. К тому же далеко не всегда пациентам с запорами назначается колоноскопия, в то время как именно для них исследование толстой кишки особенно важно, т. к. причиной запоров может быть опухолевое поражение органа.

Екатерина Викторовна затронула серьезную тему новообразований, и с этим вопросом мы обратились к врачу-колопроктологу Д.Р. Маркарьяну:

– Даниил Рафаэлевич, какова современная статистика распространения колоректального рака?

Д.М.: – Сегодня колоректальный рак занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости и третье место в структуре смертности от онкозаболеваний⁵. Поэтому переоценить значение его ранней диагностики невозможно. Очень настораживает тот факт, что в России это та форма рака, о которой не принято говорить и обращаться с жалобами на ранних стадиях или для профилактики. Конечно, это связано и с низкой информированностью населения о необходимости проведения своевременного скрининга для выявления данного заболевания. Все знают, что надо ходить к стоматологу для профилактики заболеваний, но мало кто знает, что после 45 лет необходимо всем проводить колоноскопию для исключения колоректального рака. К сожалению, и те пациенты, которые знают о необходимости проведения обследования, тоже не торопятся его проводить, считая эту процедуру болезненной и неприятной. Однако в большинстве случаев возможно проводить колоноскопию под седацией, безболезненно и без стресса.

– Что включает в себя ранняя диагностика этого опасного заболевания? Может ли запор быть одним из первых симптомов его развития?

Д.М.: – Конечно, запор может быть одним из первых и долгое время единственным симптомом развития колоректального рака либо других серьезных заболеваний, например воспалительных заболеваний кишечника, полипоза толстой кишки и т. д. Именно поэтому нельзя вслепую назначать слабительные препараты пациенту, не обследовав его досконально и не выяснив причину нарушения эвакуации. Запоры часто являются следствием функциональных или гормональных нарушений, а также быть основным проявлением т. н. синдрома раздраженного кишечника. Необходимо обязательно обследовать пациента для исключения или выявления органических

⁵ The Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/>. Accessed: 25.09.20.

заболеваний кишечника. Оптимальным способом сделать это является «золотой стандарт» диагностики заболеваний кишечника – колоноскопия. Кроме этого, необходимо обращать внимание на симптомы опасности – «красные флаги». Один из них – появление крови при дефекации, данный симптом, появившийся независимо от возраста, образа жизни и сопутствующих патологий, должен безотлагательно привести пациента на эндоскопическое обследование ободочной кишки. Другие опасные симптомы: изменение формы и характер стула, резкая потеря веса, проявление анемии.

Кроме этого, важно не забывать о наследственности и знать т. н. семейный анамнез. В случае если у родственников первой или второй линии родства когда-либо были диагностированы заболевания кишечника, существует высокая вероятность, что пациент находится в зоне повышенного риска. В таком случае снова оптимальным методом профилактики и диагностики колоректального рака является колоноскопия. Однако по достижении 45 лет любой человек, даже не имеющий отягощенной наследственности и не имеющий никаких симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, также должен пройти эндоскопическое обследование толстой кишки. Конечно, сегодня есть и другие методы диагностики, например лабораторные исследования – анализы крови на онкомаркеры, но следует учитывать, что специфичность и чувствительность таких тестов составляет не более 70%, поэтому их использование уместно при контроле эффективности лечения заболевания, например после проведения курса химиотерапии, операции или для отслеживания развития метастазов. В данном случае изменения показателей онкомаркеров позволяют оценить эффективность лечения или прогрессирование заболевания, однако как первичный метод диагностики этот вид исследования себя не оправдывает.

– Какие меры необходимо принимать для предупреждения развития колоректального рака?

Д.М.: – Единого эффективного метода профилактики, который помог бы помочь избежать развития колоректального рака, к сожалению, не существует. Но главные правила профилактики онкологических заболеваний, в т. ч. колоректального рака, включают в себя правильное питание, отказ от вредных привычек, особенно курения, и внимание к настораживающим опасным симптомам, о которых мы говорили выше.

Рассматривая подробнее принципы правильного питания, следует в первую очередь отметить роль красного мяса в диете любого человека. Большинство современных исследований указывают, что чрезмерное употребление обработанного красного мяса (говядины, баранины, свинины) повышает риск развития колоректального рака, т. к. при избыточной обработке мяса выделяются канцерогены и мутагены, способствующие микроповреждениям на клеточном уровне и активации мутационного поведения клеток слизистой оболочки. Если опросить опытных практикующих колопроктологов

на предмет употребления красного мяса, то большинство из них согласятся с тем, что норма для взрослого человека – не более 300–350 г/нед.

Курение – очень серьезный фактор, повышающий риск развития колоректального рака, хотя многие, заблуждаясь, до сих пор считают, что курение может провоцировать только рак легкого. Однако ряд исследований однозначно подтверждают, что курение резко увеличивает риск развития и рака простаты, и рака молочной железы, и колоректального рака. И здесь у всех экспертов единое мнение, ни у кого не вызывает сомнения достоверность этого факта.

Также под особым вниманием должны находиться пациенты, которые длительно применяют слабительные препараты на основе сенны, крушины, т. к. имеются данные от зарубежных коллег о том, что они могут повышать риск развития колоректальных новообразований [4]. Кроме этого, всегда необходимо быть внимательными к любым изменениям со стороны работы ЖКТ, и если появляется внезапно диарея или, наоборот, запор либо другие неблагоприятные симптомы, не проходящие на протяжении нескольких дней или недель, то не стоит затягивать с визитом к врачу и проведением диагностики. Это и есть главные методы профилактики любого заболевания, в т. ч. и столь опасного, как колоректальный рак. Очень важно понимать, что на ранних стадиях при своевременном лечении колоректальный рак излечим в 95% случаев.

Подводя итоги, мы задали вопрос Ю.А. Кучерявому: – Юрий Александрович, как осуществить комплексный подход к лечению и выбрать оптимальное средство терапии?

Ю.К.: – Далеко не всем пациентам необходима комбинация препаратов. Например, пациент длительно получает псиллиум – нерастворимое пищевое волокно, обеспечивающее ему 90% случаев успешной дефекации в течение года. Но в 10 оставшихся процентах при отсутствии ректальных проблем можно использовать эпизодические ректальные формы или стимулирующие слабительные, которые легко дозировать – тот же самый пикосульфат натрия. Сложнее, когда у пациента рефрактерный запор, при котором сложности со стулом повторяются изо дня в день на протяжении двух-трех недель. Здесь можно использовать очистительные клизмы и добавлять стимулирующие средства коротким курсом. Так, пикосульфат натрия снова может прийти на помощь, когда нужно оптимизировать терапию осмотическими слабительными, можно ввести его мягко на какое-то время, а затем постепенно отменить и посоветовать пациенту оставить в своей аптечке для возможного повторного применения.

В завершение разговора мы попросили наших уважаемых собеседников высказать пожелания своим коллегам и читателям нашего журнала.

– Юрий Александрович, что Вы посоветуете коллегам – врачам и фармацевтам – для эффективной помощи пациентам с запором?

Ю.К.: – Во-первых, поскольку проблема запоров распространенная и довольно интимная, нужно опрашивать каждого пациента на предмет частоты и качества стула (для этого можно использовать разные шкалы). Вне зависимости от специальности врача и характера первичной жалобы пациента медик должен обязательно поинтересоваться, как пациент питается и как ходит в туалет – это короткие и простые, но жизненно важные вопросы.

Во-вторых, от помощи наших коллег-фармацевтов зависит не меньше, чем от врачей. Если пациент месяцами покупает одно и то же слабительное, фармацевт должен войти в диалог с этим покупателем и предложить ему оптимизировать стратегию лечения – рекомендовать обследоваться, чтобы уточнить диагноз, обратиться за профессиональной медицинской помощью.

– Благодарим Вас за интервью, Юрий Александрович!

С тем же вопросом мы обратились к Е.В. Ивановой.

Е.И.: – Пациенты с запорами – это группа риска развития кишечных неоплазий и колоректального рака, им требуется своевременный осмотр толстой кишки. Прием слабительных на основе сенны приводит к псевдомеланозу и создает риск новообразований [2, 4]. Многие пациенты идут в аптеки без предварительного визита к врачу, без обследований, без понимания причины запора. Фармацевт играет в данном случае важную роль: назначая пациенту препараты на основе сенны, он оказывает плохую услугу. Моментально решая основную проблему пациента, он создает предпосылки для возможных будущих проблем. Поэтому пожелание как врачам, так и фармацевтам – рекомендовать пациентам выполнить колоноскопию, исключить опухоль толстой кишки как причину запора. А при назначении слабительных рекомендовать

препараты на химической основе с доказанной эффективностью и безопасностью, которые гарантированно не вызывают изменений слизистой оболочки.

Слабилен, как средство решения проблемы опорожнения кишечника, необходимо добавлять к стандартному режиму подготовки к колоноскопии пациентов с запорами, чтобы обеспечить нам, эндоскопистам, более качественный осмотр толстой кишки. Кроме того, он входит в рекомендуемую схему подготовки к капсульной колоноскопии, о которой я немного рассказала. Это удобная альтернатива для пациентов, имеющих анатомические особенности толстой кишки, создающих риски при стандартной колоноскопии, а также для тех, у кого колоноскопия ранее была выполнена не полностью.

– Благодарим Вас, Екатерина Викторовна!

– Даниил Рафаэлевич, что Вы могли бы пожелать нашим читателям?

Д.М.: – Прежде всего, поддерживать правильный образ жизни, отказаться от курения и опираться на правила здорового питания, а также не забывать про физические упражнения, что стало еще более актуальным в период вынужденной самоизоляции. Как известно, очень важно при отсутствии противопоказаний поддерживать ежедневную физическую активность, человек должен проходить около 10 000 шагов в день. Интенсивным спортом желательно заниматься регулярно, не менее 2 ч/нед. Я думаю, что мои пожелания совпадают с пожеланиями всего врачебного сообщества. Будьте здоровы!

– Даниил Рафаэлевич, благодарим Вас за интересную беседу!



Беседовали Юлия Чередниченко и Ксения Кириллова

Список литературы

1. Suares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1582–1591. doi: 10.1038/ajg.2011.164.
2. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. Синдром хронического запора у пациентов, злоупотребляющих слабительными раздражающего действия. *РМЖ.* 2010;(28):1735–1741. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevarenija/Sindrom_hronicheskogo_zapora_u_pacientov_zloupotreblayuschih_slabitelnymi_razdrazhayushchego_deystviya.
3. Ивашкин В.Т., Абдулхаков С.Р., Баранская Е.К., Лапина Т.Л., Маев И.В., Осипенко М.Ф. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;(5):69–75.
4. Siegers C.P., von Hertzberg-Lottin E., Otte M., Schneider B. Anthranoid laxative abuse – a risk for colorectal cancer? *Gut.* 1993;34(8):1099–1101. doi: 10.1136/gut.34.8.1099.

Сочетанное течение ГЭРБ и функциональной диспепсии. Терапевтические возможности на клиническом примере

И.Г. Пахомова¹✉, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru
 М.В. Малко-Скрозь², e-mail: marina-mskr@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Клиника «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63

Резюме

В последние годы функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются достаточно часто. Одним из значимых функциональных нарушений является функциональная диспепсия (ФД), которая широко распространена в популяции. Кроме того, в клинической практике врачей амбулаторного звена возросла доля сочетанных вариантов или перекреста нескольких видов функциональных нарушений, или сочетание функциональных нарушений с органической патологией. Так, по данным систематических обзоров, сочетанное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ФД встречается как минимум у трети пациентов. При этом сочетанная функциональная патология ЖКТ изменяет клиническую картину ГЭРБ, что затрудняет дифференциальную диагностику, приводит к неадекватному и множественному назначению лекарственных препаратов и, нередко, низкой эффективности назначенной терапии. Все это отрицательно влияет на качество жизни больных. Тактика ведения пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ФД порой представляет определенные трудности, поскольку нет доступных рекомендаций по патогенетической терапии и профилактическим мероприятиям. На сегодняшний день изучены и описаны возможные звенья патогенеза как ГЭРБ, так и ФД, которые определяют те или иные подходы к лечению различных вариантов этих двух заболеваний. Медикаментозная терапия ГЭРБ включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), антирефлюксных препаратов. В терапии ФД эффективны прокинетики и/или ИПП. Рациональным подходом к терапии перекреста ГЭРБ и ФД является назначение препарата с двойным механизмом действия, имеющего в своем составе как прокинетик, так и ИПП. Примером такого подхода является назначение омепразола и домперидона. Применение данной комбинации представлено в клиническом случае.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, синдром перекреста, омепразол, домперидон

Для цитирования: Пахомова И.Г., Малко-Скрозь М.В. Сочетанное течение ГЭРБ и функциональной диспепсии. Терапевтические возможности на клиническом примере. *Медицинский совет*. 2020;(15):20–26. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-20-26.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case)

Inna G. Pakhomova¹✉, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru
 Marina V. Malko-Skroz², e-mail: marina-mskr@yandex.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia

² Expert Clinic; 63 Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

Abstract

In recent years, functional disorders of the gastrointestinal tract (GIT) are quite common. The most significant functional disorders are functional dyspepsia (FD), which is widespread in the population. In addition, in the clinical practice of outpatient doctors, the proportion of combined variants or overlap of several types of functional disorders or a combination of functional disorders with organic pathology has increased.

So, according to systematic reviews, the combined course of gastroesophageal reflux disease (GERD) and FD occurs in at least one third of patients. At the same time, the combined functional pathology of the gastrointestinal tract changes the clinical picture of GERD, which complicates differential diagnosis, leads to inadequate and multiple prescription of drugs and often low effectiveness of the prescribed therapy. All this negatively affects the quality of life of patients.

The tactics of managing patients with the combined course of GERD and FD sometimes presents certain difficulties, since there are no available recommendations for pathogenetic therapy and preventive measures.

To date, possible links in the pathogenesis of both GERD and FD have been studied and described, which predetermine certain approaches to the treatment of various variants of these two diseases. Drug therapy for GERD includes the appointment of proton pump inhibitors (PPIs), antireflux drugs. In FD therapy, prokinetics and/or PPIs are effective. A rational approach in the treatment of the intersection of GERD and FD is the appointment of a drug with a dual mechanism of action, which contains both a prokinetic and a PPI. An example of this approach is the appointment of omeprazole and domperidone.

The use of this drug is presented in a clinical case.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, intersection syndrome, omeprazole, domperidone

For citation: Pakhomova I.G., Malko-Skroz M.V. Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):20–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-20-26.

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

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития гастроэнтерологии проблема сочетанной патологии приобретает важный медико-социальный аспект. Нередко речь идет о наличии у больного синдрома перекреста не только функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в рамках функционального «overlap-синдрома»), но и сочетанного течения функционального заболевания с органической патологией [1]. Одним из таких примеров является сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и функциональной диспепсии (ФД) [2]. Так, согласно данным некоторых исследователей, симптомы ГЭРБ у пациентов с ФД регистрируются с частотой от 1,6 до 8% [2, 3], а в ряде работ – до 37% [4]. Важно отметить, что частота встречаемости ФД у пациентов с ГЭРБ зависит от формы последней. Так, при неэрозивной форме ГЭРБ ФД диагностируется значительно чаще, чем при эрозивной форме ГЭРБ, – у 74,3% и 10,5% больных соответственно [5]. Интересно отметить, что в последнее время нередко диагностируется «диспепсия неуточненная», частота встречаемости которой, наряду с ФД, в популяции составляет 8% и 23–30% соответственно [6]. При этом в дальнейшем, по результатам детального обследования, «неуточненную диспепсию» диагностируют как ГЭРБ, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хеликобактер-ассоциированный гастрит [7].

На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза ГЭРБ, которые определяют те или иные подходы к лечению различных ее вариантов, а также к профилактике рецидивов ГЭРБ. Распространенность ГЭРБ на сегодня составляет 8–33% по всему миру [8]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,6 до 23,6% [9, 10]. При этом истинный показатель, вероятно, превышает статистические данные по причине высокой вариабельности симптоматики, самолечения пациентов и их низкой обращаемости за медицинской помощью.

Важно подчеркнуть, что функциональная патология ЖКТ, в т. ч. сочетанная, может изменять клиническую картину ГЭРБ [11], что затрудняет дифференциальную диагностику, приводит к неадекватному назначению лекарственной терапии и ее низкой эффективности [12].

Ситуация осложняется тем, что увеличивается число пациентов, страдающих ГЭРБ с рефрактерной к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) формой. Следовательно, актуальным становится вопрос адекватной диагностики ГЭРБ, а при ее сочетании с ФД течении – еще и диагностики последней. В этой связи важно дифференцированно подходить к терапии пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ФД.

Целью данной публикации является представить обзор литературы об особенностях патогенеза и диагностики ГЭРБ и ФД, а также о персонализированном подходе к терапии сочетанного течения ГЭРБ и ФД на клиническом примере.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ГЭРБ И ФД

Известно, что в основе патогенеза ГЭРБ лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), которому способствует несостоятельность запирающего механизма кардии, что обусловлено первичным снижением давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС), увеличением числа эпизодов спонтанного расслабления НПС (преходящих его расслаблений, частота которых максимальна в ночные часы), полной или частичной деструктуризацией НПС [13]. Кроме того, в патогенезе ГЭРБ важное значение имеют:

- снижение клиренса пищевода (как химического – вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи, так и объемного – из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода);
- повреждающие свойства рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и др.);
- снижение резистентности слизистой оболочки пищевода (неспособность противостоять повреждающему действию);
- нарушения опорожнения желудка;
- повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности, запоре) и внутрижелудочного давления (желудочный стаз, дуоденостаз функциональной или органической природы).

Важно отметить, что у части пациентов вследствие нарушений моторной функции желудка пища плохо перемешивается с его содержимым и формируется так называемый «кислотный карман» вблизи кардии [14]. Этот механизм играет роль в возникновении постпрандиальных рефлюксов и изжоги, появляющейся нередко через 30–60 мин после приема пищи. Помимо высокой кислотной экспозиции в пищевод и нарушения противорефлюксных механизмов у пациентов с ГЭРБ отмечается желчный компонент рефлюктата (желчные кислоты и др.) в рамках дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР), что необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациента с ГЭРБ.

Патогенетические звенья ФД включают в себя нарушения секреции соляной кислоты, расстройства гастродуоденальной моторики и изменение висцеральной чувствительности. Вместе с тем одним из ведущих механизмов патогенеза ФД является замедление эвакуаторной функции желудка [15]. Нарушение релаксационной accommodation желудка (когда не происходит адекватного расслабления его проксимального отдела) приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел, его растяжению и появлению симптоматики ФД.

При сочетанном течении ГЭРБ и ФД можно выделить несколько этиопатогенетических механизмов перекреста ГЭРБ и ФД. К общим факторам манифестации данного синдрома можно отнести наличие минимального воспаления, моторно-эвакуаторных нарушений и висцеральной гиперчувствительности [16, 17]. При этом важно подчеркнуть, что висцеральная гиперчувствительность пищеварительного тракта является

общей основой не только ФД, но и ГЭРБ, а задержка эвакуации из желудка характерна только для ФД [18]. А основным фактором, вызывающим задержку эвакуации из желудка при ФД, может выступать уменьшение продукции грелина [19]. Интересно отметить, что при постпрандиальном дистресс-синдроме (ПДС) при ФД отмечено увеличение концентрации мелатонина в крови, а при эпигастральной боли – ее снижение, что может использоваться в дифференциации различных форм ФД [20].

ДИАГНОСТИКА ГЭРБ И ФД

Диагностика ГЭРБ включает в себя клиническую оценку предъявляемых жалоб и анамнеза заболевания, данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), функциональных методов исследования – рН-импедансометрии и, при необходимости, манометрии пищевода высокого разрешения. рН-импедансометрия на сегодняшний день является «золотым стандартом» выявления всех типов рефлюксов (жидких, газовых, смешанных).

В 2016 г. международной группой экспертов в рамках Римских критериев IV пересмотра (Римские критерии IV) систематизированы критерии диагностики и лечения функциональных заболеваний ЖКТ, в т. ч. ФД [21]. Под термином «функциональная диспепсия» понимают наличие у пациента одного и более из следующих симптомов: боль, жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии, раннее насыщение – при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [22]. При этом соответствие критериям имеет место при наличии симптомов в течение 3 мес. с момента их появления, по крайней мере за 6 мес. до установления диагноза. Выделяют два основных клинических варианта ФД: синдром эпигастральной боли (СЭБ) и ПДС. СЭБ проявляется периодическими болями (как минимум умеренной интенсивности) в эпигастрии с частотой не менее одного раза в неделю. Боль негенерализованная, имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Дополнительные критерии – жгучий характер боли, связь абдоминальной боли с приемом пищи или возникновение боли натощак. Диагностическими критериями ПДС являются возникающие чаще 3 раз в неделю беспокоящее больного чувство тяжести в эпигастрии после приема обычного объема пищи и/или чувство раннего насыщения. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастральной болью.

Наличие *H. pylori* может провоцировать ФД, а достижение элиминации способствует уменьшению или исчезновению основных проявлений клинических симптомов заболевания [23]. Вместе с тем имеются работы, подчеркивающие сложность интерпретации данных по воздействию *H. pylori* на возникновение и течение функциональной патологии [24].

Определенное значение в возникновении ФД придается генетическим факторам [25].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАНИЯ ГЭРБ И ФД

Наличие у пациента перекреста ГЭРБ и ФД может создавать трудности в выборе эффективной лекарственной терапии.

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений.

Основным направлением лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз ИПП, а также длительности их применения в зависимости от формы рефлюксной болезни. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%).

Согласно Римским критериям IV терапевтическая тактика при ФД базируется на модификации образа жизни, диетических рекомендациях, фармакотерапии и, в случае необходимости, коррекции психоэмоционального статуса [21]. При этом основными фармакотерапевтическими подходами к лечению ФД являются: антисекреторная и/или прокинотическая терапия, эрадикация инфекции *H. pylori* [21, 26].

Выбор медикаментозной терапии зависит от клинического варианта ФД. Так, при СЭБ препаратами выбора являются ИПП, а при ПДС – прокинетики. В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование комбинации ИПП и прокинетики [21, 26]. Среди препаратов с прокинотическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D2-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприда гидрохлорид) [27].

Ввиду широкого представительства ИПП и прокинетики на фармацевтическом рынке врач зачастую стоит перед выбором назначения тех или иных препаратов, при этом в большинстве случаев учитываются клиническая эффективность, безопасность и рентабельность. Особенно важно учитывать и комплаентность пациента, что предопределяет поиск препаратов с двойным механизмом действия.

Примером такого подхода у пациентов с перекрестом ГЭРБ и ФД может быть назначение Омеза ДСР.

Препарат представляет собой комбинацию двух действующих веществ: омепразола 20 мг и домперидона 30 мг с модифицированным высвобождением, т. е. с замедленным высвобождением активного вещества¹. Так, в тестах растворения в кислой среде через 8 ч определяется от 75 до 83% от номинального содержания домперидона в одной капсуле, а через 12 ч – от 86 до 94%. Важно отметить, что зарегистрированные в России препараты, влияющие на моторику желудка, имеют короткий период полувыведения – 7–9 ч, поэтому назначаются 3 р/сут². При этом нарушение пациентом режима приема может негативно отразиться на результате терапии или привести к развитию побочных эффектов.

Омез ДСР оказывает комплексное действие на основные звенья патогенеза ГЭРБ и ФД. Домперидон усиливает

¹ Инструкция по применению препарата Омез ДСР.

² Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (по состоянию на 03.06.2020).

и синхронизирует физиологические перистальтические волны, тем самым ускоряет естественное опорожнение желудка и повышает давление сфинктера нижнего отдела пищевода. Омепразол снижает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты.

Препарат принимают внутрь натощак, за 20–30 мин до еды (содержимое капсулы нельзя разжевывать), запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза – 1 капсула 1 р/сут утром. Максимальная суточная доза – 1 капсула, что соответствует 20 мг омепразола и 30 мг домперидона³.

В ряде случаев у пациентов с синдромом перекреста ГЭРБ и ФД предпочтительна комбинированная терапия с применением ИПП и прокинетиков длительностью от 4 до 8 нед. и более [28].

В этой связи хотелось бы уделить внимание вопросам безопасности применения домперидона. Накопленные результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что домперидон относится к лекарственным препаратам с относительно небольшим количеством побочных эффектов [29–31]. Так, данные плацебо-контролируемых исследований по длительному приему домперидона (до 6 мес.) в высоких дозах (80–120 мг/сут) свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата при отсутствии противопоказаний к назначению [29]. Кроме того, систематический анализ литературы авторами из Нидерландов в отношении повышенного риска внезапной сердечной смерти от домперидона позволил заключить, что данное осложнение ассоциировано с приемом домперидона только в дозах, превышающих 30 мг/сут [30]. При этом подчеркивается следующее: «При дозе 30 мг в сутки домперидон может назначаться безопасно». Результаты еще одного исследования о влиянии домперидона на интервал QT позволили сделать вывод, что клинически значимого увеличения QTCP при разовой дозе домперидона 10 мг, а также при дозе в 10 мг 4 р/сут, включая максимальные дозы по 20 мг 4 р/сут, не наблюдалось⁴.

Результаты постмаркетингового наблюдения за безопасностью домперидона, которое было проведено в семи популяционных базах данных здравоохранения в трех странах (Дания, Италия и Нидерланды), показали, что риск серьезных сердечных реакций у метоклопрамида, феноксиметилпенициллина и эритромицина в 1,6 раза выше по сравнению с домперидоном, а цефтриаксона – в 3 раза выше (Domperidone – OR = 1,6 (95% CI = 1,4–1,8), Metoclopramide – 2,6 (2,2–3,1) Phoxymethylpenicillin – 2,6 (2,3–2,9), Ceftriaxone – 5,2 (2,1–13,1), Erythromycin – 2,6 (1,9–3,40) [32].

Согласно рекомендациям координационной группы по взаимному признанию и децентрализованным процедурам в отношении человека – CMDh (орган, представляющий государства – члены Европейского союза, отвечает за обеспечение согласованных стандартов безопасности для лекарственных средств, разрешенных с помощью нацио-

нальных процедур в странах ЕС) домперидон-содержащие препараты должны оставаться доступными и могут продолжаться использоваться в ЕС для воздействия на симптомы тошноты и рвоты, но рекомендуемая доза должна быть снижена до 10 мг 3 р/сут перорально (суточная – 30 мг) для взрослых и подростков с массой тела 35 кг и более.

Доза домперидона в лекарственном препарате Омез ДСР составляет 30 мг. По данным биоэквивалентных исследований, эта доза при медленном высвобождении соответствует дозе 10 мг и поддерживается в течение суток [33].

В качестве практической иллюстрации к вышесказанному приводится следующий клинический случай сочетанного течения ГЭРБ и ФД.

Пациентка Л., 29 лет, обратилась с жалобами на перидическую изжогу, иногда жжение и/или тяжесть в эпигастрии, иногда беспокоит ощущение «кома» в горле без четкой связи с чем-либо, тошнота.

Аппетит сохранен. Стул ежедневно, 1 раз в день, без патологических примесей.

Часто – тахикардия (90–96/мин), головная боль, нарушение сна (неполноценный сон, нет чувства отдыха).

Появление или усиление вышеописанных жалоб связывает с частыми стрессовыми ситуациями или погрешностями в диете.

Со стороны других органов и систем активно жалоб не предъявляла.

Из анамнеза: считает себя больной с 23 лет, когда на фоне сильного стресса (смерть отца) появились боли в эпигастрии, иногда жжение.

ЭГДС – катаральный эзофагит, недостаточность кардии, эритематозная гастропатия, Хелпил-тест на НР – отрицательный.

Из анамнеза жизни: работает бухгалтером, частые стрессы, питается неправильно, нерегулярно, часто «перекусы». Не курит, алкоголь (со слов – вино, шампанское) употребляет в небольших количествах по праздникам. Перенесенные заболевания: ОРВИ, аппендэктомия в детстве. Наследственные заболевания: мама – ГЭРБ. Эпидемиологический анамнез: гепатиты, кишечные инфекции и другое отрицала. Аллергологический анамнез спокойный.

При обследовании: общеклинические и лабораторные результаты – без значимых отклонений.

УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря.

Врачом-терапевтом поликлиники назначались антациды, ферменты, спазмолитики. В дальнейшем к назначаемым препаратам был рекомендован прием пантопризола 20 мг 2 р/сут, с неполным положительным эффектом. По совету сестры (педиатр) самостоятельно принимала домперидон и отмечала положительную динамику. Кроме того, периодически принимала афобазол, новопассит, со слов – с «переменным успехом».

Настоящее обострение связывает с очередным стрессом, приемом алкоголя и погрешностями в диете (судебная тяжба по поводу долга).

При данном обращении выполнены все необходимые обследования: общеклинические и лабораторные результаты – без значимых отклонений.

³ Инструкция по применению препарата Омез ДСР.

⁴ A randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled, single- and multiple-dose, 4-way crossover study to evaluate the effects of domperidone on cardiac repolarization in healthy subjects. EudraCT number: 2012-001567-70, NCT No.: NCT01643889. Clin. Reg. No.: CR100893, Principal Investigator: Katrien Lemmens. Available at: http://filehosting.pharmamc.com/DownloadService.aspx?client=CTR_JNJ_6051&studyid=3561&filename=CR100893_CSR.pdf.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые, тургор сохранен, видимые слизистые без изменений, глотание не нарушено, голос не изменен. ИМТ – 25,1 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Язык обложен белым налетом у корня. Живот несколько вздут, урчит, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены, безболезненны. Пузырные симптомы отрицательные. В остальном – без изменений.

При объективном обследовании других органов и систем – без отклонений.

ЭГДС – катаральный эзофагит, недостаточность кардии, органической патологии со стороны желудка не выявлено.

13C-уреазный дыхательный тест – отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря, единичные хлопья в желчном пузыре при перемене положения тела.

По данным суточной импеданс-рН-метрии пищевода, в течение дня регистрируется 44 эпизода кислого (рН < 4) рефлюкса. Ночью кислые рефлюксы определяются в количестве 12. Индекс De Meester (составной показатель кислотных рефлюксов) в норме в дистальном отделе пищевода – 8,6 (N < 14,7). Общее время экспозиции кислоты в пищеводе в норме (N < 4,0%). Общее число всех рефлюксов (кислых, слабощелочных, смешанных) за сутки превышает допустимые значения, составляет 103 (N < 73). Рефлюксы смешанные. Количество неких рефлюксов – 39, в ночное время определяется 8 эпизодов. Количество рефлюксов, продолжающихся 5 мин и более, – 0. Продолжительность самого длинного кислого рефлюкса – 3,7 мин. Уровень среднего ночного базального импеданса снижен – 1846 ohms (N > 2292). Индекс ассоциации симптома с рефлюксом (SAP) – положительный для изжоги и кома в горле. Данные анализа суточной импеданс-рН-метрии пищевода наиболее характерны для ГЭРБ со смешанным рефлюксом (может быть характерно для дуоденогастроэзофагеального рефлюкса).

Был установлен диагноз: ГЭРБ, эндоскопически негативный вариант.

Функциональная диспепсия: смешанный вариант (эпигастральный болевой синдром и постпрандиальный дистресс-синдром).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Результаты обследования подтвердили у пациентки перекрест двух диагнозов: ГЭРБ и ФД, смешанный вариант. Данная клиническая ситуация обуславливает индивидуальный подход к подбору лекарственных препаратов с учетом неполной эффективности принимаемого ранее ИПП в варианте монотерапии. Важно отметить, что практикующие врачи, преимущественно первичного звена, выявляя у пациента диспепсическую симптоматику, нередко назначают различные группы препаратов, начиная ферментами и заканчивая пробиотиками. На сегодняшний день применение данных препаратов при ФД (при ГЭРБ – тем более) абсолютно не обоснованно, не имеет существенной доказательной базы.

С учетом особенностей патогенеза ГЭРБ и ФД вполне оправданным является назначение препарата с прокинетическим и антисекреторным действием – Омеза ДСР.

Пациентке было рекомендовано соблюдать диету, заменить пантопразол на Омез ДСР 1 таблетка утром за 30 мин до еды, до 28 дней, при необходимости – антирефлюксный препарат (гевискон) на ночь. При необходимости – консультация психотерапевта.

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика, изжога не беспокоила, жжение и тяжесть купированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подход к терапии синдрома перекреста ГЭРБ и ФД должен учитывать патогенетические особенности заболеваний и особенности течения у каждого конкретного пациента. Для достижения наибольшей эффективности лечения и сохранения ремиссии заболевания необходимы комплексный подход с рекомендациями по изменению образа жизни и питания, а также применение препаратов с двойным механизмом действия, что позволяет еще добиться комплаентности.



Поступила / Received 24.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 08.09.2020

Принята в печать / Accepted 11.09.2020

Список литературы

1. Пасечников В.Д., Голубь И.В. Синдром перекреста гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии: распространенность, факторы риска и предикторы развития. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(6):3–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22620217>.
2. Kitapçioğlu G., Mandiracioğlu A., Caymaz Bor C., Bor S. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community. *Turk J Gastroenterol*. 2007;18(1):14–19. Available at: <https://www.turkjgastroenterol.org/en/overlap-of-symptoms-of-dyspepsia-and-gastroesophageal-reflux-in-the-community-133508>.
3. Lee S.Y., Lee K.J., Kim S.J., Cho S.W. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79(3):196–201. doi: 10.1159/000211715.
4. Yarandi S.S., Nasser-Moghaddam S., Mostajabi P., Malekzadeh R. Overlap of gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms. *World J Gastroenterol*. 2010;16(10):1232–1238. doi: 10.3748/wjg.v16.i9.1232.
5. Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–156. doi: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
6. Ghoshal U.C., Singh R., Chang F.Y., Hou X., Wong B.C., Kachintorn U. Epidemiology of Uninvestigated and Functional Dyspepsia in Asia: Facts and Fiction. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):235–244. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.235.
7. Wu H.C., Tuo B.G., Wu W.M., Gao Y., Xu Q.Q., Zhao K. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci*. 2008;53(10):2650–2656. doi: 10.1007/s10620-007-0177-7.
8. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.

9. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.М. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;(1):20–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15238225>.
10. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(6):4–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15234959>.
11. De Bortoli N., Martinucci I., Bellini M., Savarino E., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastro-esophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5787–5797. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5787.
12. Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M., Kohata Y., Yamagami H., Tanigawa T. et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(6):1151–1156. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x.
13. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *J Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(Suppl 1):91–102. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01096.x.
14. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):76–81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21369875>.
15. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B., Janssens J., Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):785–788. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07389.x.
16. Camilleri C.E., Carlson P.J., Camilleri M., Castillo E.J., Locke G.R. 3rd, Geno D.M. et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(3):581–592. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00481.x.
17. 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 Gastroenterol*. 2004;99(6):1152–1159. Available at: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2004/06000/Impact_of_Coexisting_Irritable_Bowel_Syndrome_on.32.aspx.
18. Cao Y., Wilder-Smith C.H., Li X.H., Wong R.K.M., Hammer J., Ho K.Y. Characterization of a reproducible gastric pain model using oral capsaicin titration in healthy volunteers. *Neurogastroenterology and Motility*. 2011;23(7):261–270. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01734.x.
19. Suzuki H., Matsuzaki J., Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(2):122–125. doi: 10.3164/jcbn.10-16GFR.
20. Chojnacki C., Poplawski T., Klupinska G., Blasiak J., Chojnacki J., Reiter R.J. Secretion of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin urinary excretion in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011;17(21):2646–2651. doi: 10.3748/wjg.v17.i21.2646.
21. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
22. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П., Андреев Д.Н., Заборовский А.В. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;(2):5–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28147422>.
23. Suzuki H., Masaoka T., Sakai G., Ishii H., Hibi T. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(11):1652–1660. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.04039.x.
24. Gwee K.A., Teng L., Wong R.K., Ho K.Y., Sutedja D.S., Yeoh K.G. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(4):417–424. doi: 10.1097/MEG.0b013e328317b89e.
25. Miwa H., Watari J., Fukui H., Oshima T., Tomita T., Sakurai J. et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl 3):53–60. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06633.x.
26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
27. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Innes M., Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001960. doi: 10.1002/14651858.CD001960.pub3.
28. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянов Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):64–70. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70.
29. Daboul I., Taleb N., Alkhesheh M., Abell T.L. Domperidone decreases the average daily insulin requirement in patients with diabetic gastropathy. *Neurogastroenterol Motil*. 2000;12:480.
30. Van Roeden S.E., Belle-van Meerkerk G., van Tuyl S.A., van de Ree M.A., Muller A.F. Domperidone and the risk of sudden cardiac death. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(45):A6770. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24191928>.
31. Ortiz A., Cooper C.J., Alvarez A., Gomez Y., Sarosiek I., McCallum R.W. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *Am J Med Sci*. 2015;349(5):421–424. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000439.
32. Coloma P.M., Schuemie M.J., Trifirò G., Furlong L., van Mulligen E., Bauer-Mehren A. et al. Drug-induced acute myocardial infarction: identifying 'prime suspects' from electronic healthcare records-based surveillance system. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72148. doi: 10.1371/journal.pone.0072148.
33. Лялюкова Е.А., Батищева Г.А., Визе-Хрипунова М.А., Лапина Е.Д., Лялюкова А.С., Онучина Е.В. и др. Синдром диспепсии в первичном звене здравоохранения: клинические варианты, тактика ведения пациентов. *Трудный пациент*. 2019;17(6–7):38–46. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10051.

References

1. Pasechnikov V.D., Golub I.V. Gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps syndrome: prevalence, risk factors and andoesoph. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2014;(6):3–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22620217>.
2. Kitapçioğlu G., Mandiracioğlu A., Caymaz Bor C., Bor S. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community. *Türk J Gastroenterol*. 2007;18(1):14–19. Available at: <https://www.turkjgastroenterol.org/en/overlap-of-symptoms-of-dyspepsia-and-gastroesophageal-reflux-in-the-community-133508>.
3. Lee S.Y., Lee K.J., Kim S.J., Cho S.W. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79(3):196–201. doi: 10.1159/000211715.
4. Yarandi S.S., Nasser-Moghaddam S., Mostajabi P., Malekzadeh R. Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms. *World J Gastroenterol*. 2010;16(10):1232–1238. doi: 10.3748/wjg.v16.i10.1232.
5. Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–156. doi: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
6. Ghoshal U.C., Singh R., Chang F.Y., Hou X., Wong B.C., Kachintorn U. Epidemiology of Uninvestigated and Functional Dyspepsia in Asia: Facts and Fiction. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):235–244. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.235.
7. Wu H.C., Tuo B.G., Wu W.M., Gao Y., Xu Q.Q., Zhao K. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci*. 2008;53(10):2650–2656. doi: 10.1007/s10620-007-0177-7.
8. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
9. Isakov V.A., Morozov S.V., Stavradi E.S., Komarov R.M. Distribution Analysis of Heartburn: National Epidemiological Study of Adult Urban Population (ARIADNA). *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008;(1):20–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15238225>.
10. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasilyev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. et al. Multi-center study "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE): first results. *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;(6):4–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15234959>.

11. De Bortoli N, Martinucci I, Bellini M, Savarino E, Savarino V, Blandizzi C, Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastro-esophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5787–5797. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5787.
12. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T. et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(6):1151–1156. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x.
13. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *J Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(Suppl 1):91–102. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01096.x.
14. Bordin D.S. The Acid Pocket as the Pathogenic Basis and Therapeutic Target in Gastroesophageal Reflux Disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(2):76–81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21369875>.
15. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):783–788. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07389.x.
16. Camilleri C.E., Carlson P.J., Camilleri M., Castillo E.J., Locke G.R. 3rd, Geno D.M. et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(3):581–592. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00481.x.
17. 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 Gastroenterol*. 2004;99(6):1152–1159. Available at: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2004/06000/Impact_of_Coexisting_Irritable_Bowel_Syndrome_on.32.aspx.
18. Cao Y, Wilder-Smith C.H., Li X.H., Wong R.K.M., Hammer J., Ho K.Y. Characterization of a reproducible gastric pain model using oral capsaicin titration in healthy volunteers. *Neurogastroenterology and Motility*. 2011;23(7):261–270. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01734.x.
19. Suzuki H, Matsuzaki J., Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(2):122–125. doi: 10.3164/jcnn.10-16GFR.
20. Chojnacki C., Poplawski T., Klupinska G., Blasiak J., Chojnacki J., Reiter R.J. Secretion of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin urinary excretion in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011;17(21):2646–2651. doi: 10.3748/wjg.v17.i21.2646.
21. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
22. Maev I.V., Dicheva D.T., Shcheglanova M.P., Andreev D.N., Zaborovskiy A.V. Functional dyspepsia in the context of the 2016 Rome IV updates. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnal Consilium Medicum = Gastroenterology. Appendix to the Journal Consilium Medicum*. 2016;(2):5–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28147422>.
23. Suzuki H., Masaoka T., Sakai G., Ishii H., Hibi T. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(11):1652–1660. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.04039.x.
24. Gwee K.A., Teng L., Wong R.K., Ho K.Y., Sutedja D.S., Yeoh K.G. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(4):417–424. doi: 10.1097/MEG.0b013e328317b89e.
25. Miwa H., Watari J., Fukui H., Oshima T., Tomita T., Sakurai J. et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl 3):53–60. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06633.x.
26. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
27. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Innes M., Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001960. doi: 10.1002/14651858.CD001960.pub3.
28. Dicheva D.T., Andreev 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.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70.
29. Daboul I., Taleb N., Alkhesheh M., Abell T.L. Domperidone decreases the average daily insulin requirement in patients with diabetic gastropathy. *Neurogastroenterol Motil*. 2000;12:480.
30. Van Roeden S.E., Belle-van Meerkerk G., van Tuyl S.A., van de Ree M.A., Muller A.F. Domperidone and the risk of sudden cardiac death. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(45):A6770. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24191928>.
31. Ortiz A., Cooper C.J., Alvarez A., Gomez Y., Sarosiek I., McCallum R.W. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *Am J Med Sci*. 2015;349(5):421–424. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000439.
32. Coloma P.M., Schuemie M.J., Trifirò G., Furlong L., van Mulligen E., Bauer-Mehren A. et al. Drug-induced acute myocardial infarction: identifying 'prime suspects' from electronic healthcare records-based surveillance system. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72148. doi: 10.1371/journal.pone.0072148.
33. Lyalyukova E.A., Batishcheva G.A., Vise-Khrpunova M.A., Lapina E.D., Lyalyukova A.S., Onuchina E.V. et al. Dyspepsia Syndrome in Primary Health Care: Clinical Options, Patient Management Tactics. *Trudnyy patient = Difficult Patient*. 2019;17(6–7):38–46. (In Russ.) doi: 10.24411/2074-1995-2019-10051.

Информация об авторах:

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. Акkuratова, д. 2; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Малко-Скрозь Марина Владимировна, врач-гастроэнтеролог, ООО Клиника «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63; e-mail: marina-mskr@yandex.ru

Information about the authors:

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

Marina V. Malko-Skroz, Gastroenterologist, Expert Clinic LLC; 63, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; e-mail: marina-mskr@yandex.ru

Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор

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

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – рецидивирующее функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), главным симптомом которого является боль в животе в неперенной ассоциации с изменением кишечной функции. СРК является функциональным расстройством кишечника, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциирована с актом дефекации и с изменением частоты или формы стула. Диагноз СРК остается исключительно клиническим. Сложность изучения СРК, особенно с позиций его эпидемиологии, заключается в отсутствии до сих пор универсального и специфического биологического маркера. Очень часто пациенты жалуются на симптомы, характерные для нескольких функциональных расстройств, в частности патологии билиарного тракта и СРК. В статье рассматривается многокомпонентность причин и механизмов формирования СРК, которые имеются и при других функциональных заболеваниях ЖКТ. У пациентов с СРК часто выявляются функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ), которые не связаны с органической патологией. Достоверных различий в частоте и характере ФРБТ у пациентов с СРК, в зависимости от его варианта течения – с преобладанием запоров или диареи, не отмечается. Вследствие этого лечение больных СРК остается сложной задачей, а рецидивирование заболевания зависит от состояния психоэмоциональной сферы, наличия в большинстве случаев синдрома перекреста. В статье приведены основные международные критерии диагностики СРК. Рассматриваются основные подходы к лечению СРК. Хорошие результаты в терапии СРК наблюдаются при применении препаратов, воздействующих на совокупность патофизиологических механизмов заболевания. В статье это подтверждается клиническим случаем из практики. Назначение препарата Спарекс при купировании болевого синдрома у пациентки с СРК и ФРБТ обосновано тем, что он не только купирует боль, но и улучшает реологические свойства желчи, характерные для перекрест-синдрома «СРК-ФРБТ».

Ключевые слова: функциональные заболевания ЖКТ, синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства билиарного тракта, Римские критерии IV, перекрест-синдром, абдоминальная боль, алгоритм диагностики, миотропные спазмолитики

Для цитирования: Полунина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор. *Медицинский совет*. 2020;(15):28–38. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-28-38.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis

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

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) – a recurrent functional disorder of the gastrointestinal tract (GIT), the main symptom of which is abdominal pain necessarily associated with a change in intestinal function. IBS is a functional intestinal disorder in which recurrent abdominal pain is associated with a defecation act and a change in the frequency or shape of the stool. The diagnosis of IBS remains exclusively clinical. The difficulty in studying IBS, especially from the perspective of its epidemiology, is that there is still no universal and specific biological marker. Very often patients complain about symptoms typical for several functional disorders, in particular, biliary tract pathology and IBS. The article discusses the multi-component causes and mechanisms of IBS formation, which are also present in other functional gastrointestinal tract diseases. Patients with IBS often have functional disorders of the biliary tract (FDBT) that are not associated with organic pathology. There are no reliable differences in the frequency and nature of FDBT in patients with IBS, depending on its current variant - with constipation or diarrhea prevalence. As a result, the treatment of patients with IBS remains a challenge, and the recurrence of the disease depends on the state of psycho-emotional health, the presence of overlap syndrome in most cases. The article presents the main international criteria for diagnostics of IBS. The main approaches to the treatment of IBS are considered. Good results in the treatment of IBS are observed when using drugs that affect the complex of pathophysiological mechanisms of the disease. This is confirmed in the article by a clinical case study. The prescription of the Sparex drug for pain relief in a patient with IBS and FDBT is justified by the fact that it not only eliminates pain, but also improves the rheological properties of bile, typical for overlap "IBS-FDBT" syndrome.

Keywords: gastrointestinal functional disorders, irritable bowel syndrome, functional disorders of the biliary tract, Rome IV criteria, overlap syndrome, abdominal pain, diagnostic algorithm, myotropic spasmolytics

For citation: Polunina T.E. Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):28–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-28-38.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Римские критерии IV определяют функциональные гастроинтестинальные расстройства как «расстройства взаимодействия желудочно-кишечный тракт – центральная нервная система», при которых симптомы не могут быть объяснены наличием структурных или тканевых нарушений/аномалий. Согласно данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются практически у 30% взрослого населения и признаны наиболее частой причиной абдоминального болевого синдрома [1, 2].

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное расстройство кишечника, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциирована с актом дефекации и с изменением частоты или формы стула [3]. Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, распространенность СРК в зависимости от региона мира варьируется от 10 до 25% (рис. 1). Сегодня СРК – это рецидивирующее функциональное расстройство ЖКТ, главным симптомом которого является боль в животе в неперенной ассоциации с изменением кишечной функции, проявляющейся преобладанием либо диареи (СРК-Д), либо запоров (СРК-З), или их чередованием (СРК-С, смешанный вариант). Диагноз «СРК» остается исключительно клиническим. Сложность изучения СРК, особенно с позиций его эпидемиологии, заключается в отсутствии до сих пор универсального и специфического биологического маркера [4]. СРК является наиболее частым (до 20% взрослого населения) хроническим заболеванием тонкой и толстой кишки, проявляется болями в животе и нарушениями ритма опорожнения кишечника, не обусловленными, выявляемыми на существующем диагностическом уровне органи-

ческими или биохимическими изменениями. Причины до конца не изучены. Не менее 50% пациентов связывают возникновение клинических симптомов со стрессовыми событиями. По результатам исследований с участием психиатров у пациентов с СРК частота депрессии колеблется на уровне 20–30%, тревожных состояний – в пределах 15–25%. У пациентов с СРК чаще, чем у лиц контрольной группы, встречаются тревожно-депрессивные расстройства, фобии, их частота колеблется от 55 до 100% [5].

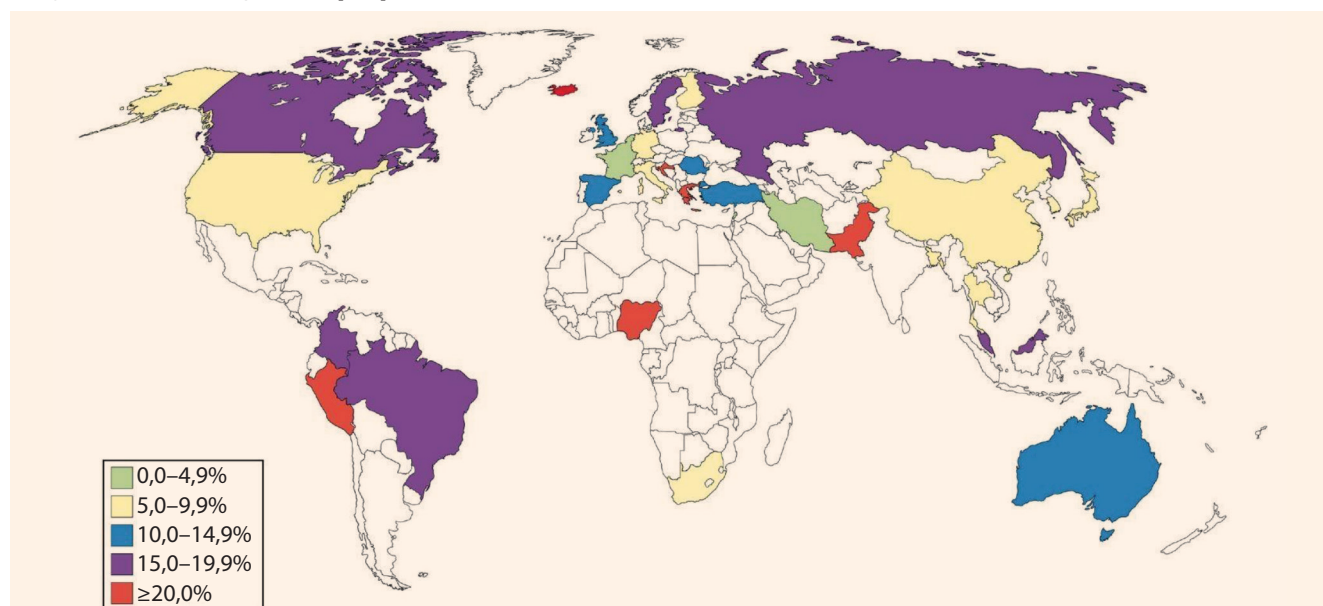
Сочетанность функциональных заболеваний представляет собой серьезную медико-социальную проблему. При наличии у одного пациента симптомов, характерных для нескольких функциональных расстройств, в частности патологии билиарного тракта и СРК, говорят о синдроме перекреста, или перекрестном синдроме.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Согласно критериям Римских рекомендаций IV, на основе доминирующих симптомов и вида стула выделяют такие формы СРК: с диареей – СРК-Д, с запором – СРК-З, смешанную – СРК-С и неопределенную – СРК-Н. Имеет место боль в животе – постоянная или рецидивирующая, наиболее часто в нижней части живота и в левом нижнем квадранте; может быть острой, схваткообразной, ноющей. При диарее стул водянистый или полужидкий (мазеобразный), редко увеличенного объема; частым испражнениям предшествуют довольно сильные позывы, возникают после еды, психического стресса и в утренние часы. При запоре частота дефекаций уменьшена, стул твердый, в виде твердых фрагментов, напоминающих орехи, отделяемый с усилием; после дефекации часто чувство неполного опорожнения кишечника. У некоторых пациентов чередуются периоды

● **Рисунок 1.** Эпидемиология СРК [6, 7]

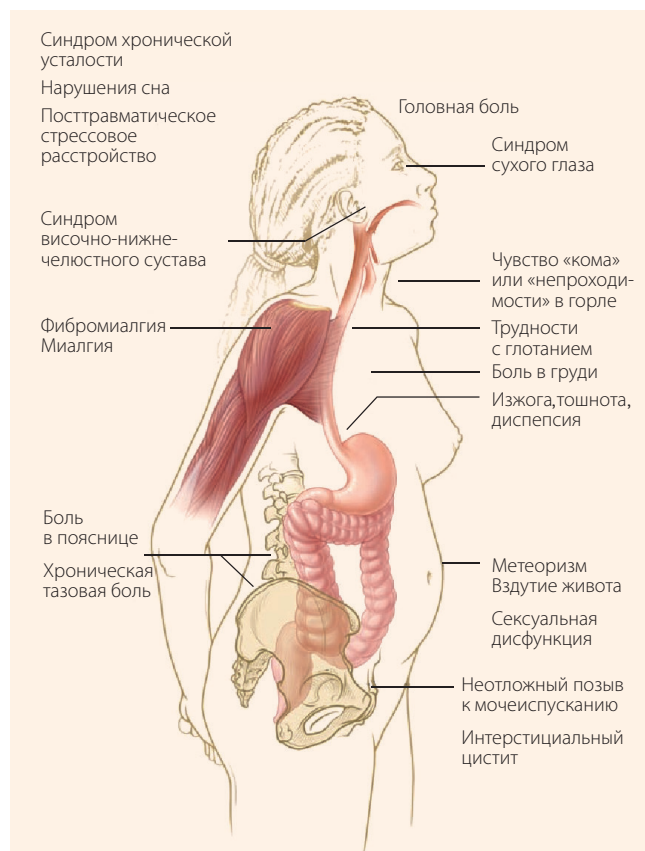
● **Figure 1.** Epidemiology of IBS [6, 7]



диареи и запора. В обеих формах характерны скудные испражнения. Другие симптомы: вздутие живота (в основном субъективный симптом), примесь слизи в стуле, тошнота, рвота и изжога. Объективное обследование не обнаруживает существенных отклонений от нормы. У некоторых больных обнаруживают повышенную чувствительность при пальпации сигмовидной кишки. У большинства пациентов симптомы рецидивируют, но заболевание протекает легко и никогда не приводит к тяжелым последствиям. Пациенты с СРК часто сообщают о симптомах других функциональных расстройств ЖКТ, включая боль в груди, изжогу, тошноту или диспепсию, затрудненное глотание, ощущение кома в горле или удушье. В обзоре Всемирной гастроэнтерологической организации приводятся следующие цифры: функциональная диспепсия (ФД) отмечается у 42–87% пациентов с СРК, а почти у половины больных с СРК (49%) выявляются функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ) [8]. На рис. 2 представлены основные клинические проявления СРК.

У пациентов с СРК примерно в 48% случаев выявляются ФРБТ, которые не связаны с органической патологией. Достоверных различий в частоте и характере ФРБТ у пациентов с СРК, в зависимости от его варианта течения – с преобладанием запоров или диареи, не отмечается.

● **Рисунок 2.** Клинические проявления СРК*
● **Figure 2.** Clinical manifestations of IBS



* Irritable Bowel Syndrome (IBS). Available at: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/small_large_intestine/irritable_bowel_syndrome_IBS.pdf.

У пациентов с СРК и ФРБТ абдоминальный болевой синдром более выражен, чем у пациентов с СРК [9].

Перекрестный синдром встречается достаточно часто. Почти у половины пациентов с СРК имеются проблемы с моторикой желчных путей. Это отражает генерализацию процессов нарушения моторики в пищеварительном тракте. Пациенты с СРК и ФРБТ часто страдают абдоминальным болевым синдромом, у них ярко выражена тревожность, повышена вероятность вегетативной дисфункции, изменены биохимические показатели крови и значительно снижено качество жизни.

У пациентов с СРК нет повышенного риска развития дисфункции билиарного тракта. Тем не менее у пациентов, которые имеют ФРБТ, вдвое выше риск развития дебюта СРК, что позволяет предположить, что дисфункции билиарного тракта могут являться причиной заболевания [10].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Этиопатогенез СРК очень сложен и до сих пор до конца не изучен. В начале изучения СРК было известно о феномене висцеральной гиперчувствительности, который объяснялся нарушением моторики ЖКТ. При этом в связи с недостаточными на тот момент знаниями о нарушениях по оси «головной мозг – ЖКТ» проводились попытки увязать особенности нарушения моторики ЖКТ с каким-либо вариантом СРК [11]. Сегодня среди звеньев этиопатогенеза СРК как наиболее актуальные рассматриваются социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, возможность формирования заболевания у ребенка, родители которого страдают СРК, психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики ЖКТ, изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг – ЖКТ»), low-grade-воспаление, концепция постинфекционного СРК, дисбаланс микробиоты и факторы питания [4]. В концепции формирования заболевания в каждом конкретном случае, очевидно, имеет значение несколько этиологических факторов, запускающих несколько патофизиологических механизмов (рис. 3). И сложность терапии подобных пациентов заключается в том, что в каждом конкретном случае сочетание этиопатогенетических механизмов индивидуально [11].

Принимая во внимание многокомпонентность причин и механизмов формирования СРК, необходимо отметить, что все эти звенья играют такую же роль и при других функциональных заболеваниях ЖКТ. Факт возможности перекреста функциональной патологии у одного и того же пациента сегодня принят Римским соглашением. Это, в свою очередь, существенно усложняет лечение пациентов, приводит к назначению врачами большого количества препаратов и объясняет низкий уровень приверженности пациентов проводимому лечению. Все это крайне важно учитывать при лечении так называемых «функциональных» пациентов [11].

Синдром перекреста распространен широко в связи с особыми патогенетическими механизмами, протекающими в организме человека, которые для большинства забо-

леваний ЖКТ являются одинаковыми. Изменения в физиологии пищеварительного тракта формируются посредством центральной и вегетативной нервной системы, посредством генетических и психосоциальных факторов. Вследствие этих воздействий образуется висцеральная гиперчувствительность.

Функциональные расстройства билиарного тракта относятся к моторно-двигательным нарушениям и вызываются либо метаболическими расстройствами, либо первичными расстройствами моторики. ФРБТ сопровождается нарушением поступления желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) в процессе пищеварения. Нарушается эмульгирование жиров и снижается действие панкреатической липазы, гидролизующей нейтральный жир. Непереваренные компоненты пищи привлекают в просвет жидкость и усиливают дуоденальную гипертензию. Синдром дуоденальной гипертензии может приводить к развитию дуодено-гастрального рефлюкса. Высокое давление в ДПК при дуоденальной гипертензии рефлекторно повышает тонус СО, что приводит к развитию функциональных расстройств сфинктера Одди (СО) и/или желчного пузыря (ЖП), в результате чего формируются предпосылки абдоминального болевого синдрома и относительной внешне-секреторной недостаточности. Кроме того, нарушаются процессы полостного гидролиза и всасывания в тонкой кишке вследствие асинхронизма между поступлением в ее просвет пищи и пищеварительных ферментов, относительной ферментной недостаточности поджелудочной железы и тонкой кишки.

Функциональные расстройства ЖП и СО проявляются билиарными болями [9, 12]. Согласно Римским критериям IV, ФРБТ диагностируются при наличии более билиарного типа.

Билиарная боль проявляется в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте живота (рис. 4):

1. Восстанавливается до устойчивого уровня и длится 30 мин или дольше.
2. Появляется с различными интервалами (не ежедневно).
3. Боли (умеренные или сильные) могут нарушать повседневную активность и нередко являются основанием для госпитализации.
4. Несущественно (<20%) связанные с моторикой кишечника.
5. Незначительно (<20%) уменьшаются с помощью изменения положения тела или кислотной супрессии.

Вспомогательные критерии: боль может ассоциироваться с:

1. Тошнотой и рвотой.
2. Иррадиацией в спину и/или в правую подлопаточную область, шею.
3. Пробуждением от сна.

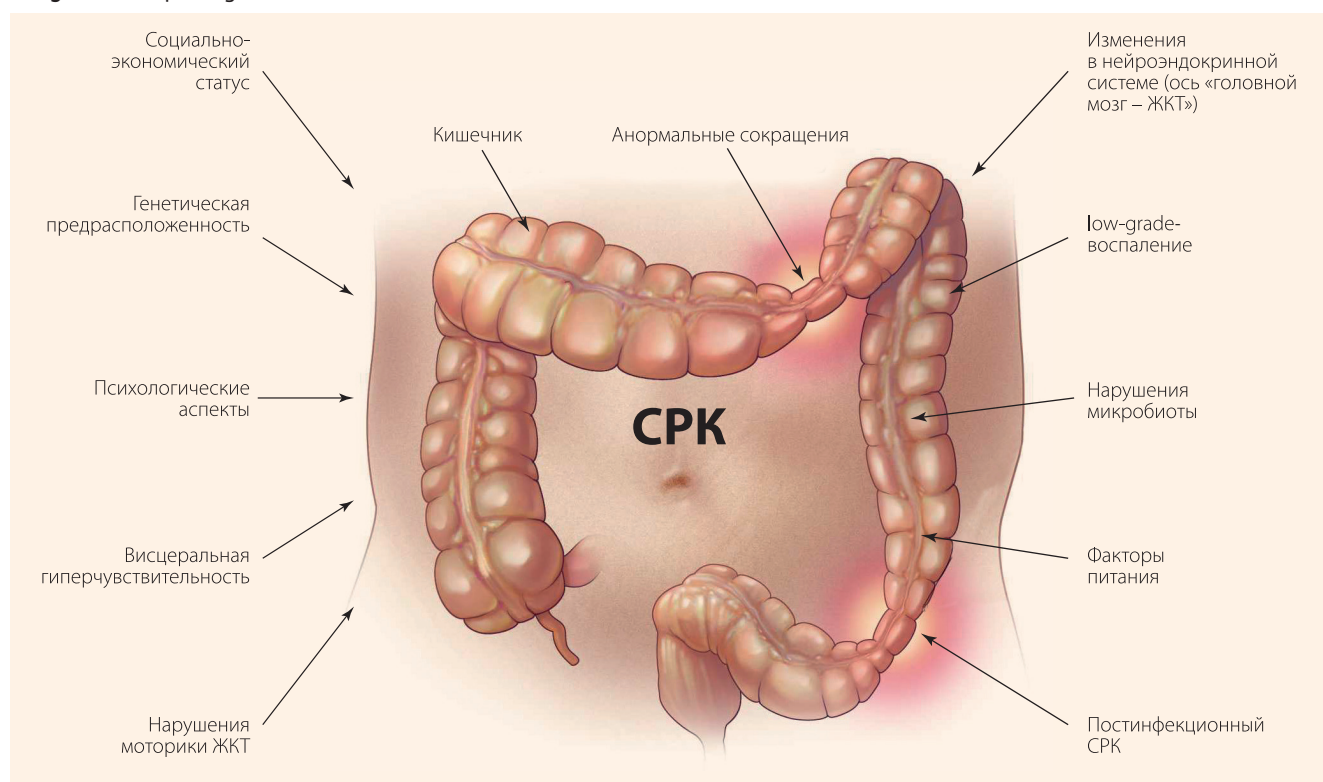
Функциональное расстройство ЖП:

1. Билиарная боль.
2. Отсутствие желчных камней или другой структурной патологии.

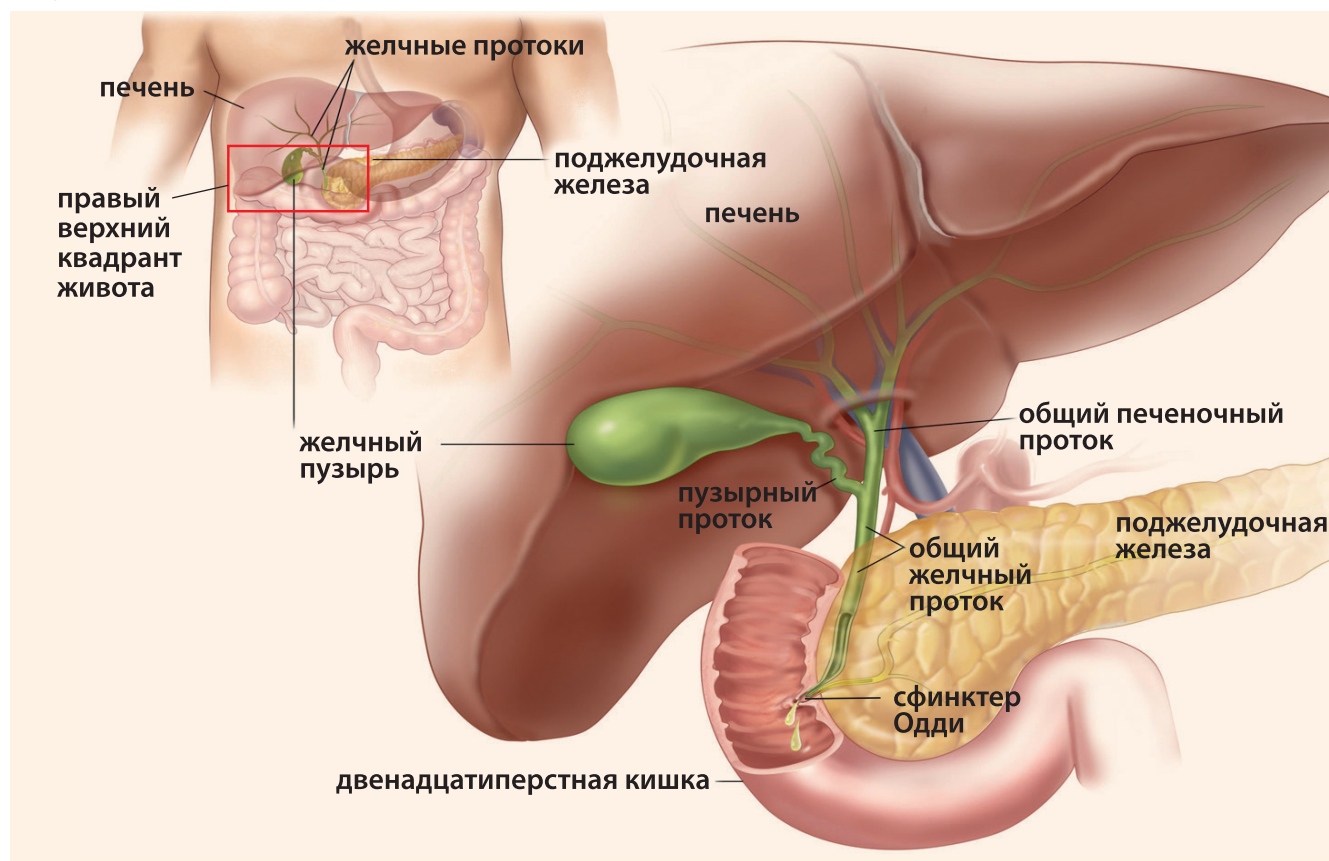
Вспомогательные критерии:

1. Низкая фракция выброса ЖП на сцинтиграфии.
2. Нормальные ферменты печени, билирубин и отношение амилазы/липазы.

● **Рисунок 3.** Этиопатогенез СРК
● **Figure 3.** Etiopathogenesis of IBS



● **Рисунок 4.** Анатомия гепатопанкреатобилиарного тракта
 ● **Figure 4.** Anatomy of hepatopancreatobiliary tract



Функциональные расстройства ЖП подразумевают отсутствие ЖКБ или других структурных изменений билиарного тракта и верхних отделов ЖКТ.

Дисфункция СО.

При изолированной дисфункции сфинктера холедоха развиваются билиарные боли. Боль локализуется в эпигастрии или правом подреберье с иррадиацией в спину или правую лопатку. При преимущественном вовлечении в процесс сфинктера панкреатического протока – панкреатические. Боль локализуется в левом подреберье с иррадиацией в спину, уменьшающаяся при наклоне вперед. При патологии общего сфинктера – сочетанные билиарно-панкреатические боли. Боль опоясывающая.

Диагностические критерии функциональных расстройств СО билиарного типа:

1. Критерии желчной боли.
2. Повышенные ферменты печени или расширенный желчный проток.
3. Отсутствие конкрементов желчного протока или другой структурной патологии.

Вспомогательные критерии:

1. Нормальные показатели амилазы/липазы.
2. Патологические показатели манометрии СО.
3. Результаты гепатобилиарной скintиграфии.

Диагностические критерии для функционального расстройства СО панкреатического типа:

1. Документированные повторяющиеся эпизоды панкреатита (типичная боль, сопровождающаяся повышением уровней амилазы или липазы >3 раз от нормы и/или визуальное доказательство острого панкреатита).
2. Другие этиологии панкреатита исключены.
3. Негативное эндоскопическое УЗИ.
4. Аномальная манометрия сфинктера.

ДИАГНОСТИКА СРК

Диагностические критерии

Согласно Римским критериям IV диагноз выставляется, если рецидивирующая боль в животе впервые появилась не менее 6 мес. до постановки диагноза, происходит в течение последних 3 мес. в среднем не менее 1 раза в неделю, ассоциирована с 2 и более нижеприведенными симптомами:

- боль при дефекации;
- изменение частоты стула;
- изменение формы стула.

На рис. 5 в виде алгоритма представлен перечень основных диагностических исследований у пациента с подозрением на СРК. Исследования должны выполняться с учетом исключения органических причин заболевания. Набор рекомендуемых диагностических исследований: общий анализ крови, С-реактивный белок в сыворотке крови или кальпротектин в кале (при наличии

диареи), рутинные биохимические исследования крови, ТТГ (при наличии диареи, в случае клинического подозрения на гипертиреоз), серологические тесты на целиакию, анализы кала на наличие бактериальных инфекций и паразитарных инвазий (при наличии диареи); тест на толерантность к лактозе или 2-недельное испытание безлактозной диетой; колоноскопия показана для лиц в возрасте >50 лет без тревожных симптомов и у молодых пациентов с тревожными признаками или с диареей, сохраняющейся, несмотря на эмпирическое лечение (у больных с диареей во время колоноскопии рекомендуется забор биоптатов для исключения микроскопического колита); эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта в случае диспепсии или положительных серологических тестов на целиакию; другие дополнительные исследования в зависимости от клинической ситуации.

При постановке диагноза необходимо помнить о тревожных симптомах, указывающих на органическое заболевание: лихорадка, уменьшение массы тела, кровь в кале, анемия, отклонения при объективном обследовании, а также наличие рака или воспалительных заболеваний кишечника в семейном анамнезе. Для облегчения сбора анамнеза рекомендуется использование Бристольской шкалы кала, помогающей и пациенту, и врачу сориентироваться в характере поражения кишки. Такое распростра-

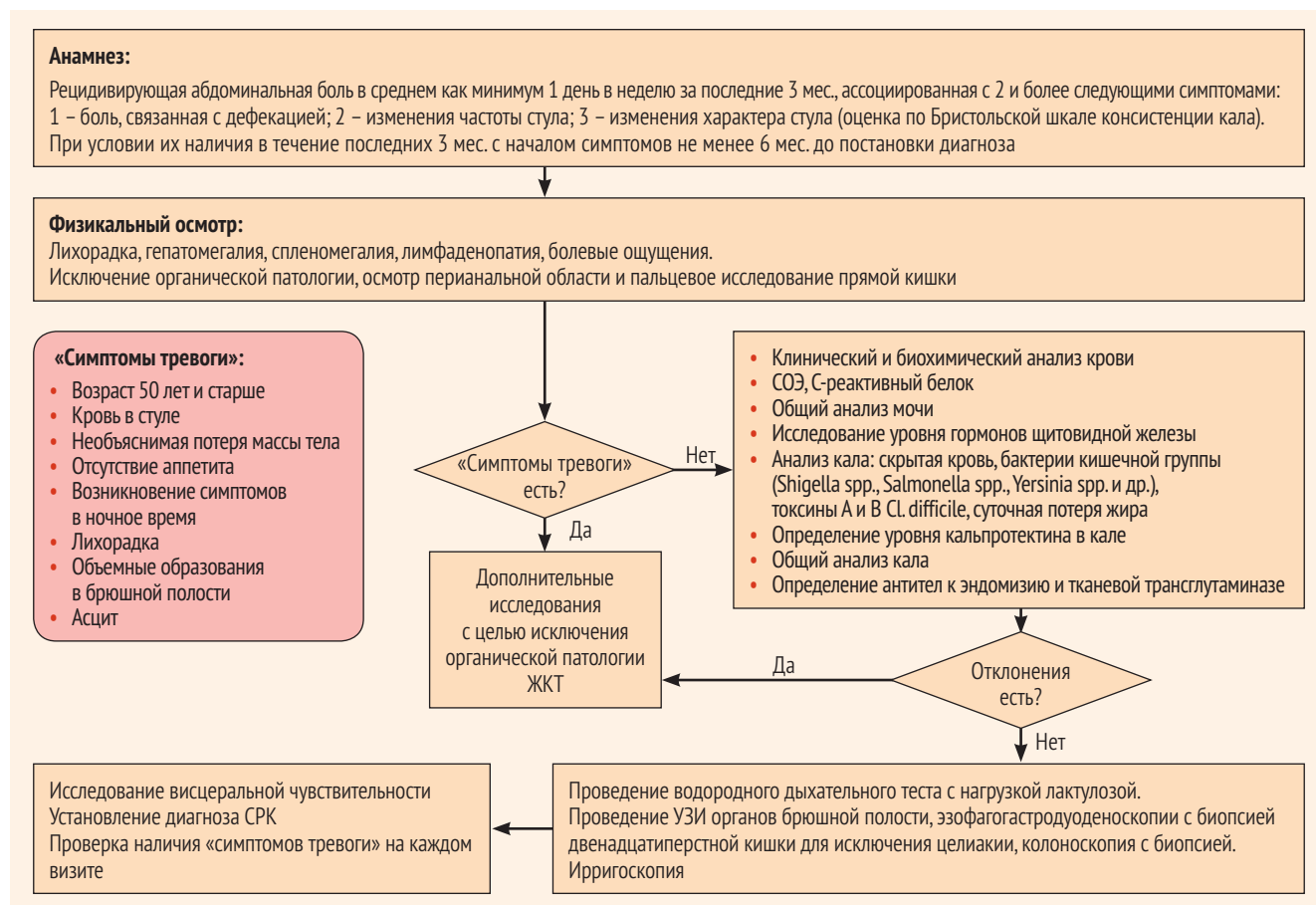
ненное заболевание, как СРК, может также сосуществовать с другими заболеваниями ЖКТ. Обобщенный алгоритм дифференциальной диагностики СРК с другими заболеваниями ЖКТ представлен на рис. 6.

ЛЕЧЕНИЕ

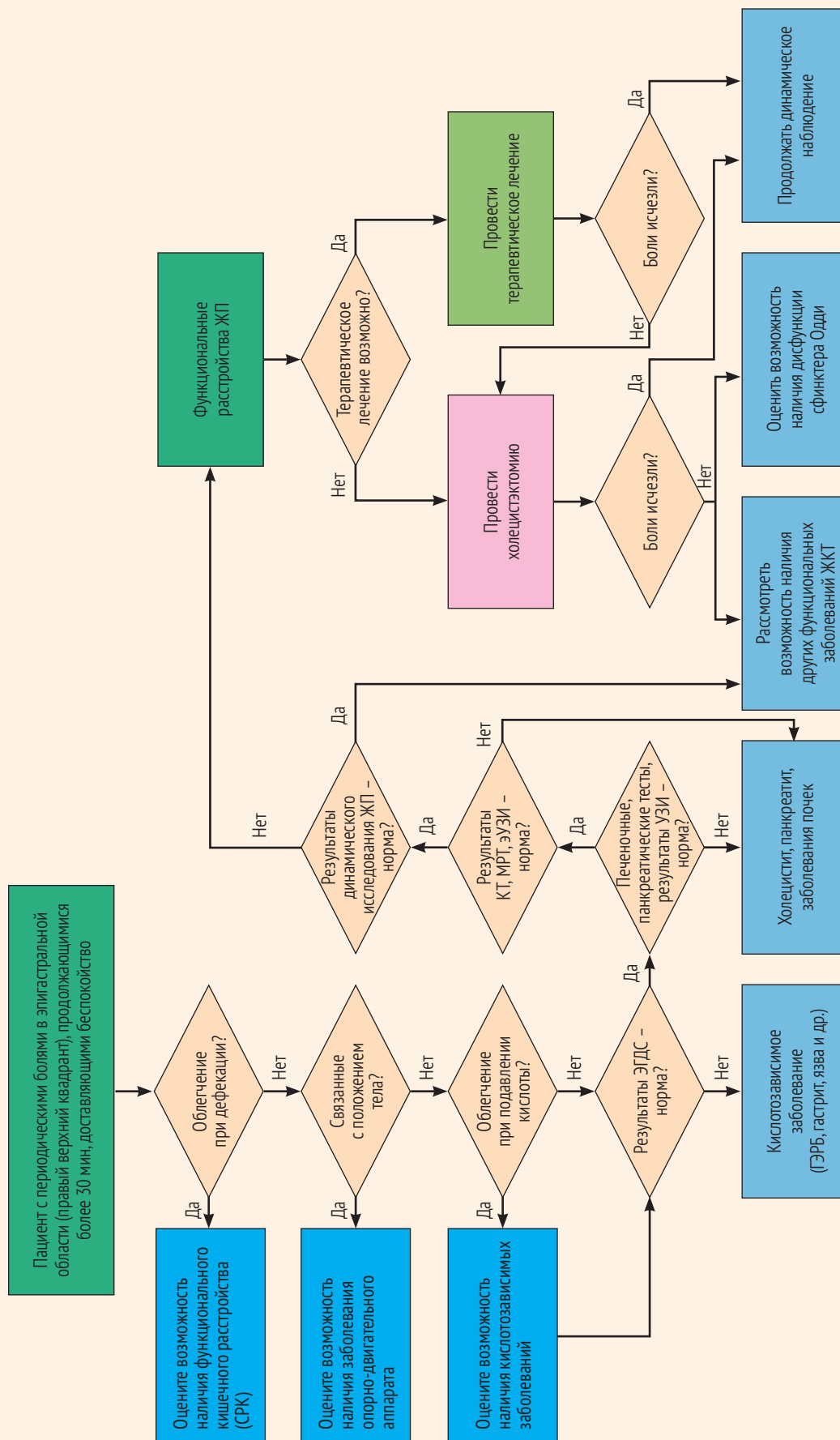
1. Общие принципы: основой лечения является создание взаимопонимания между врачом и пациентом. Необходимо объяснить пациенту причины симптомов и убедить его в том, что СРК не сопровождается повышением риска развития колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника. Если обычное лечение продолжительностью 3–6 мес. не принесло желаемых результатов, а усиление симптомов связано со стрессом или эмоциональными расстройствами, эффективным может оказаться психологическое лечение (например, когнитивно-поведенческая терапия, гипнотерапия, релакс-тренинг).
2. Диета: изменения питания являются первоочередным терапевтическим действием. Приемы пищи должны быть регулярными; если преобладают запоры, необходимо порекомендовать увеличить количество клетчатки в рационе (улучшения не раньше, чем через 2–3 нед.; у некоторых пациентов клетчатка может усугубить симптомы); избегать тех блюд, которые

● **Рисунок 5.** Алгоритм диагностики СРК [13, 14]

● **Figure 5.** IBS diagnostic algorithm [13, 14]



● **Рисунок 6.** Алгоритм дифференциальной диагностики пациентов с болями в верхнем правом квадранте живота [15, 16]
 ● **Figure 6.** Algorithm for differential diagnostics of patients with right upper abdominal quadrant pain [15, 16]



содержат много углеводов, не расщепляющихся в желудочно-кишечном тракте (например, фасоль, капуста, цветная капуста, брюссельская капуста) или плохо всасывающихся и легко поддающихся брожению (сахароза, лактоза, фруктоза, сорбитол). Не рекомендуется употребление кофе и алкоголя. У некоторых пациентов может быть полезной безглютеновая диета (около 25% пациентов с СРК имеют нецелиакичную чувствительность к глютену) [17].

3. Применение лекарственных препаратов в терапии СРК:

Лечение пациентов с СРК остается очень сложной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, чрезвычайно сильной зависимостью рецидивирования заболевания от психоэмоционального состояния, наличием в большинстве случаев коморбидности и синдрома перекреста. В настоящее время для лечения пациентов с СРК нет универсального лекарственного препарата или комбинации препаратов, которые были бы эффективны в большинстве случаев хотя бы одного из вариантов заболевания.

Согласно Римским критериям IV лекарственную терапию предлагается назначать по принципу преобладающего симптома [3, 11]. При выборе лекарственных препаратов необходимо обращать внимание на следующие свойства и характеристики препарата [11]:

- показания к применению;
- доказанная эффективность;
- известная безопасность;
- возможность длительного применения;
- воздействие на совокупность патофизиологических механизмов заболевания.

На рис. 7 представлены основные лекарственные препараты, рекомендованные для лечения основных симптомов СРК [11, 14].

Основным методом купирования болевых ощущений у пациентов с СРК, в т. ч. и при сочетании с ФРБТ, является спазмолитическая терапия, включая использование комбинации препаратов с различным механизмом действия [9].

Назначение спазмолитиков используется во всех подтипах СРК для лечения таких симптомов, как боль в животе и спазм. Поскольку эти препараты уменьшают сократительную способность кишечника, они полезны при постпрандиальных симптомах, связанных с увеличенным желудочно-кишечным рефлексом [18].

В практике широко применяются спазмолитические препараты, относящиеся к группе миотропных спазмолитиков, холинолитиков и селективных блокаторов кальциевых каналов. Назначение того или иного вида препарата зависит от интенсивности и продолжительности болевого синдрома. Блокаторы холинэргических рецепторов, такие как дицикломин и гиосциамин, применяются для кратковременного облегчения острых болей [1, 19]. Ограничение в длительности их применения связано с возникновением побочных эффектов, таких как сухость во рту, головокружение, спутанность сознания, задержка мочи и запор [1, 20].

Учитывая хроническое течение заболевания, в качестве препаратов, рекомендованных для длительного применения, используют миотропные спазмолитики [1, 19]. Одним из таких препаратов, положительно зарекомендовавших себя при лечении СРК, является мебеверин. Мебеверин является селективным миотропным спазмолитиком, который, блокируя Na^+ -каналы, оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ. При этом благодаря блокаде депо кальция клеток, мебеверин обладает нормализующим эффектом на моторику кишечника [1, 21], не вызывая гипотонию кишечника [1, 22]. Важно отметить, что мебеверин уменьшает висцеральную гиперчувствительность. Мебеверин может применяться для лечения боли и спазмов, вызванных различными моторными нарушениями кишечника. Спазмолитический эффект данного препарата и в целом хороший профиль безопасности позволяют использовать его для длительного лечения пациентов с СРК [1]. При назначении длительной терапии для купирования болей и спазмов в животе следует обратить внимание на то, что на российском фармацевтическом рынке появился отечественный препарат мебеверина Спарекс® с уникальной технологией матричного высвобождения лекарственного вещества, изготовленного из европейской субстанции. Препарат характеризуется пролонги-

● **Рисунок 7.** Основные лекарственные препараты и их дозировка, применяемые для лечения СРК

● **Figure 7.** Essential drugs and their dosage used for treatment of IBS

Препараты для купирования боли:

Гиосцина бутилбромид 10 мг (по 1–2 табл. 3–5 р/сут)

Мебеверин 200 мг (по 1 капсуле 2 р/сут)

Пинаверия бромид 50 мг, 100 мг (по 1–2 табл. 2 р/сут)

Альверина цитрат 60 мг + **симетикон** 300 мг (по 1 капсуле 2–3 р/сут)

Препараты для купирования запоров:

- Слабительные, увеличивающие объем каловых масс (пустые оболочки семян подорожника).
- Псиллиум 850 мг, способ применения: 2–3 капсулы 3 раза в день, обильно запивая жидкостью (40 мл жидкости на 1 капсулу).
- Осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза) гель для приема внутрь: 5 мл геля (1 мерная ложка) – 1,75 г лактулозы и 3,2 г парафина мягкого белого и парафина жидкого (по 1–3 мерной ложке в сутки вечером).
- Слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил) 5 мг (по 1–3 табл. однократно в сутки вечером)

Курс не более 13–14 дней.

Препараты для купирования диареи:

- Лоперамида гидрохлорид. Дозировка 2 мг. *Способ применения:* при острой диарее первая доза – 4 мг, затем – по 2 мг после каждого акта дефекации в случае жидкого стула. При хронической диарее первая доза составляет 2 мг, поддерживающую дозу подбирают так, чтобы частота стула составляла 1–2 раза в сутки (2–12 мг/сут). Максимальная суточная доза для взрослых составляет 16 мг.
- Диосмектит 3 г (3–6 пакетиков в сутки).
- Рифаксимин 200 мг (по 1 табл. каждые 8 ч). Пробиотики по 1–3 капсулы в день во время еды.

рованным действием. Матричное высвобождение обеспечивает необходимую концентрацию активного вещества в кишечнике в течение 12 ч. Препарат начинает действовать через 15 мин, матричная технология позволяет уменьшить частоту приема до двух раз в сутки, отсутствие всасывания снижает вероятность появления побочных эффектов, а также нивелирует раздражающее действие лекарственного вещества на ЖКТ. По данным исследования [23], российский препарат мебеверина Спарекс® не только улучшает реологические свойства желчи, но и купирует боль, характерную для перекрест-синдрома «СРК – дисфункция билиарного тракта». Спарекс® назначается по 200 мг в два приема перед едой с целью купирования болевого синдрома, устранения спазма и улучшения пассажа желчи в кишку.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е, 39 лет. Жалобы: тяжесть в правом подреберье, тошнота, опоясывающие боли на фоне погрешности в диете, мигрирующие боли по ходу кишечника спастического характера при эмоциональной нагрузке более 6 мес. с кратностью 3 раза в неделю, метеоризм, кал полуоформленный, тенденция к поносам до 3 раз в сутки.

Анамнез: С 2015 г., после перенесенного сальмонеллеза, пациентка периодически отмечает появление болей в животе, в связи с чем самостоятельно принимала антацидные препараты без положительной динамики. Обращалась за медицинской помощью. Комплексного обследования не проводилось.

С 2018 г. пациентка периодически отмечает появление болей в животе, в связи с чем принимала препараты тримедат, метеоспазмил, дицетел, иберогаст без положительной динамики. Обращалась за медицинской помощью.

С 2019 г. присоединилась тяжесть в правом подреберье, проведена холецистэктомия по поводу ЖКБ.

Настоящее ухудшение самочувствия в течение 6 мес., когда появились эпизоды тошноты и диареи.

Данные осмотра: Правильного телосложения, кожные покровы – чистые, рост – 163 см, вес – 63 кг. ИМТ – 24.

Со стороны органов дыхания, кровообращения – без отклонений от нормы, АД – 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 68 в 1 мин. Язык влажный, живот мягкий, слегка болезненный при пальпации в подложечной области и правом подреберье, симптом Кера и симптом Василенко положительные (болезненность при пальпации на вдохе в точке проекции желчного пузыря и болезненность в точке проекции желчного пузыря при поколачивании по правой реберной дуге на вдохе).

Печень 12–10–9 см по Курлову, селезенка перкуторно 8 х 6 см.

Стул кашицеобразный, склонность к поносам. По Бристольской классификации (БК) – 5-й тип.

План обследования для исключения органической патологии:

- Клинический и биохимический анализ крови
- СОЭ, С-реактивный белок
- Общий анализ мочи

- Исследование уровня гормонов щитовидной железы
- Анализ кала: скрытая кровь, бактерии кишечной группы (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp. и др.), токсины А и В *Cl. difficile*, суточная потеря жира
- Определение уровня кальпротектина в кале
- Общий анализ кала
- Определение антител к эндомиозию и тканевой транслугтаминазе.

Инструментальное обследование:

- УЗИ БП печени, ЖП, поджелудочной железы;
- компьютерная томография – для диагностики опухолей ЖП, метастазов;
- ЭГДС с биопсией двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии и лактазной недостаточности; эндоУЗИ;
- Колоноскопия.

При обследовании:

Клинический анализ крови (без отклонения от норм): гемоглобин – 148,8 г/л, эритроциты – $4,86 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 43,9%, лейкоциты – $6,58 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 47%, тромбоциты – 172×10^9 /л, эозинофилы – 4,48%, лимфоциты – 36%, моноциты – 10,6%, СОЭ – 7 мм рт. ст.

Результаты биохимического анализа крови представлены на рис. 8.

● **Рисунок 8.** Результаты биохимического анализа крови пациентки

● **Figure 8.** Results of biochemical analysis of the patient's blood

	Норма	Лабораторные показатели
АЛТ, ед/л	<31	20
АСТ, ед/л	<31	23
ЩФ, ед/л	40–150	55
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–20,5	19
Билирубин прямой, мкмоль/л	<8,6	4,7
ГГТП, ед/л	<32	20
Коэффициент атерогенности по Климову	1–3	2
Общий холестерин, ммоль/л	3,63–6,27	4,5
Липаза, Ед/л	8–78	50
Панкреатическая амилаза, Ед/л	8–51	40
Глюкоза, ммоль/л	4,1–6,0	5,2

Общий белок и белковые фракции: в пределах нормы.

Оценка функции щитовидной железы: без патологии.

Серологический анализ крови: *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp. – отр. Антитела к эндомиозию и тканевой транслугтаминазе в пределах нормы.

Анализ мочи: общий анализ и диастаза в пределах нормы.

Анализ кала: умеренная стеато-, креаторея, микрофлора кишечника – патологии не выявлено, сальмонелла не выявлена. БК 5-й тип, крови в кале не выявлено, токсины А и В *Cl. difficile* – отриц. Кальпротектин – 35 мкг/г (норма менее 50 мкг/г). Панкреатическая эластаза – 250 мкг/г (норма более 200 мкг/г).

УЗИ печени и желчного пузыря: структура паренхимы печени и поджелудочной железы не изменена. Желчный пузырь удален. Дилатация общего билиарного протока.

ЭГДС и дуоденография: Просвет кишки свободен. Фатеров сосок 5–6 мм. Слизистая оболочка ДПК без особенностей. Устье свободно.

ЭндоУЗИ негативное.

Биопсия: СОЖ НР – отриц., ДПК – нормолактаземия и целиакия отвергнута.

Колоноскопия: толстая кишка без патологии. Спастические сокращения толстого кишечника гиперкинетической формы.

Диагноз: К 58.0. Синдром раздраженного кишечника с диареей. K91.5. Постхолецистэктомический синдром. ЖКБ. Холецистэктомия в 2019 г. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Назначено лечение: Диета. Стол 5.

Лекарственная терапия: Мебеверин (Спарекс®) 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды 1 мес.

В результате 1 мес. лечения: купированы болевой синдром, диспепсические явления. Стул нормализовался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с Римскими критериями IV в схему лечения пациентов с СРК включаются миотропные спазмолитики, препаратом является мебеверин (Спарекс®). Хорошие результаты наблюдаются при применении препаратов, воздействующих на совокупность патофизиологических механизмов заболевания. Это подтверждается в представленном клиническом случае из практики. Назначение препарата Спарекс как раз и обосновано тем, что он не только купирует боль, но и улучшает реологические свойства желчи, характерные для перекрест-синдрома «СРК-ФРБТ». Спарекс® повышает комплаентность при курсовом лечении пациентов с СРК и ФРБТ.



Поступила / Received 20.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 09.09.2020

Принята в печать / Accepted 10.09.2020

Список литературы

1. Маев И.В., Бордин Д.С., Ерёмин Е.Ю., Ильчишина Т.А., Кайбышева В.О., Осипенко М.Ф. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):68–73. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-68-73.
2. Самсонов А.А., Семенова А.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Лобанов Е.Г., Кузнецова Е.И. Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: состояние вопроса на сегодняшний день. *Фарматека*. 2018;(2):13–17. doi: 10.18565/pharmateca.2018.2.13-17.
3. Drossman A.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. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах коррекции. М.; 2016. 64 с.
5. Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Маевская М.В., Полуэктова Е.А. и др. Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):12–22. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22.
6. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71–80. doi: 10.2147/CLEP.S40245.
7. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
8. Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.-L. et al. Coping with common GI symptoms in the community: A Global Perspective on Heartburn, Constipation, Bloating, and Abdominal Pain/Discomfort. World Gastroenterology Organization; 2013. 137 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/common-gi-symptoms/common-gi-symptoms-english>.
9. Осипенко М.Ф., Бут-Гусам В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2008;(5):21–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11684136>.
10. McNally M.A., Locke G.R., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Peterson J., Talley N.J. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(3):334–343. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03715.x.
11. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин Н.В. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV. *РМЖ*. 2017;25(10):718–722. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_vedeniya_pacientov_s_sindromom_razdragennogo_kishechnika_Rimskie_kriterii_IV.
12. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Touli J. Functional gall bladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
13. Полунина Т.Е. Перспективные направления и возможности в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Терапия*. 2016;(2):27–35. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/32934>.
14. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):76–93. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
15. Corazziari E.S., Cotton P.B. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):764–769. doi: 10.1038/ajg.2010.67.
16. Полунина Т.Е. Дискинезия желчевыводящих путей. Римский консенсус IV. *Терапия*. 2017;(6):16–28. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35489>.
17. Mansueto P., Seidita A., D'Alcamo A., Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. *J Am Coll Nutr*. 2014;33(1):39–54. doi: 10.1080/07315724.2014.869996.
18. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:2–26. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
19. Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L.R., Schoenfeld P.S., Spiegel B.M. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(51):1–35. doi: 10.1038/ajg.2008.122.
20. Chey W.D., Maneerattaporn M., Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2011;5(3):253–266. doi: 10.5009/gnl.2011.5.3.253.
21. Daly J., Bergin A., Sun W.M., Read N.W. Effect of food and anti-cholinergic drugs on the pattern of rectosigmoid contractions. *Gut*. 1993;34(6):799–802. doi: 10.1136/gut.34.6.799.
22. Den Hertog A., Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Eur J Pharmacol*. 1987;139(3):353–355. doi: 10.1016/0014-2999(87)90594-2.
23. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Билиарный сладж: возможности консервативной терапии. *Лечебное дело*. 2016;(3):14–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27327540>.

References

1. Maev I.V., Bordin D.S., Eremina E.U., Ilchishina T.A., Kaibysheva V.O., Osipenko M.F. et al. Irritable Bowel Syndrome. Modern Aspects Of Epidemiology, Pathogenesis And Treatment (a review). *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;158(10):68–73. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-68-73.
2. Samsonov A.A., Semenova A.V., Andreyev D.N., Goncharenko A.Yu., Lobanova E.G., Kuznetsova E.I. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: up-to-date state of the problem. *Farmateka = Pharmateca*. 2018;(2):13–17. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2018.2.13-17.
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. Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A. *Irritable bowel syndrome. Rome IV criteria. On the role of visceral hypersensitivity and methods of correction*. Moscow; 2016. 64 p. (In Russ.)
5. Morozova M.A., Rupchev G.Y., Alekseyev A.A., Beniashvili A.G., Mayevskaya M.V., Poluektova Y.A. et al. Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):12–22. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22.
6. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71–80. doi: 10.2147/CLEP.S40245.
7. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
8. Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.-L. et al. *Coping with common GI symptoms in the community: A Global Perspective on Heartburn, Constipation, Bloating, and Abdominal Pain/Discomfort*. World Gastroenterology Organization; 2013. 137 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/common-gi-symptoms/common-gi-symptoms-english>.
9. Osipenko M.F., ButGusaim V.I., Voloshina N.B., Bicbulatova E.A. "Overlap syndrome" irritable bowel syndrome and functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2008;(5):21–26. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11684136>.
10. McNally M.A., Locke G.R., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Peterson J., Talley N.J. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(3):334–343. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03715.x.
11. Maev I.V., Cheryomushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A., Cheryomushkina N.V. Algorithm for managing patients with irritable bowel syndrome. Roman criteria IV. *RMZh = RML*. 2017;25(10):718–722. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_vedeniya_pacientov_s_sindromom_razdraghenogo_kishechnika_Rimskie_kriterii_IV.
12. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Touli J. Functional gall bladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
13. Polunina T.Ye. Perspective trends and opportunities in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Terapiya = Therapy*. 2016;(2):27–35. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/32934>.
14. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belousova Y.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
15. Corazziari E.S., Cotton P.B. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):764–769. doi: 10.1038/ajg.2010.67.
16. Polunina T.E. Biliary dysfunction. Rome consensus IV. *Terapiya = Therapy*. 2017;(6):16–28. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35489>.
17. Mansueto P., Seidita A., D'Alcamo A., Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. *J Am Coll Nutr*. 2014;33(1):39–54. doi: 10.1080/07315724.2014.869996.
18. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:2–26. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
19. Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L.R., Schoenfeld P.S., Spiegel B.M. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(51):1–35. doi: 10.1038/ajg.2008.122.
20. Chey W.D., Maneerattaporn M., Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2011;5(3):253–266. doi: 10.5009/gnl.2011.5.3.253.
21. Daly J., Bergin A., Sun W.M., Read N.W. Effect of food and anti-cholinergic drugs on the pattern of rectosigmoid contractions. *Gut*. 1993;34(6):799–802. doi: 10.1136/gut.34.6.799.
22. Den Hertog A., Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Eur J Pharmacol*. 1987;139(3):353–355. doi: 10.1016/0014-2999(87)90594-2.
23. Agafonova N.A., Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N. Biliary sludge and its treatment. *Lechebnoe delo = Medicine*. 2016;(3):14–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27327540>.

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, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: poluntan@mail.ru

Современные аспекты патогенеза и лечения диспепсии

В.В. Цуканов , ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru.

А.В. Васютин, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru.

Ю.Л. Тонких, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 3г

Резюме

Обзор современных данных позволяет считать, что в настоящее время внимание к проблеме диспепсии является огромным. Определение функциональной диспепсии было дано в Римских критериях IV, согласно которым выделяются два ее основных варианта – эпигастральный болевой синдром и постпрандиальный дистресс-синдром. Важное значение имеет термин «неисследованная диспепсия», под которой понимают наличие симптомов диспепсии у пациентов, которым не выполнялись диагностические процедуры на предмет выявления органических причин патологии. Распространенность неисследованной диспепсии в мире составляет около 21%. Распространенность функциональной диспепсии является значительно более низкой, чем распространенность неисследованной диспепсии, и колеблется в районе 10%. В качестве факторов риска диспепсии обычно выделяют курение табака, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и/или аспирин и инфекцию *Helicobacter pylori*. Концепция патогенеза функциональной диспепсии претерпевает существенные изменения. По аналогии с патофизиологией синдрома раздраженного кишечника наиболее активно исследуются нарушения взаимосвязи модуляции коры головного мозга и сигнальной системы гастродуоденальной зоны и ассоциации вялотекущего иммунного воспаления в двенадцатиперстной кишке с моторикой и сенсорной активностью желудка. Лечение функциональной диспепсии представляет собой сложную задачу и изменяется вслед за новыми представлениями о ее патогенезе. Современные метаанализы позволили расширить показания для назначения ингибиторов протонной помпы, которые могут активно использоваться не только для лечения эпигастрального болевого синдрома, но и постпрандиального дистресс-синдрома. Наряду с обязательной эрадикацией *Helicobacter pylori*, появляются основания для применения пробиотиков и антибиотиков для лечения диспепсии.

Ключевые слова: диспепсия, патогенез, лечение, ингибиторы протонной помпы, прокинетики, *Helicobacter pylori*

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и лечения диспепсии. *Медицинский совет*. 2020;(15):40–46. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-40-46.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern aspects of the pathogenesis and treatment of dyspepsia

Vladislav V. Tsukanov , ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru

Alexander V. Vasyutin, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru

Julia L. Tonkikh, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru

Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

A review of current data suggests that the attention to the problem of dyspepsia is huge. The definition of functional dyspepsia was given in the Rome IV criteria, according to which two of its main options are distinguished – epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome. The term “uninvestigated dyspepsia” is important, which means the presence of dyspepsia symptoms in patients who have not performed diagnostic procedures to identify the organic causes of the pathology. The prevalence of uninvestigated dyspepsia in the world is about 21%. The prevalence of functional dyspepsia is significantly lower than the prevalence of uninvestigated dyspepsia and fluctuates around 10%. The risk factors for dyspepsia are usually tobacco smoking, non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or aspirin, and *Helicobacter pylori* infection. The concept of the pathogenesis of functional dyspepsia undergoes significant changes. By analogy with the pathophysiology of irritable bowel syndrome, lesions of the relationship between the modulation of the cerebral cortex and the signal system of the gastroduodenal zone, the association of sluggish immune inflammation in the duodenum with motility and sensory activity of the stomach are most actively studied. The treatment of functional dyspepsia is a complex problem and changes after new ideas about its pathogenesis. Modern meta-analyses have made it possible to expand the indications for the proton pump inhibitors administration, which can be actively used not only for the treatment of epigastric pain syndrome, but also for postprandial distress syndrome. Along with the required *Helicobacter pylori* eradication, there are reasons for the use of probiotics and antibiotics for the dyspepsia treatment.

Keywords: dyspepsia, pathogenesis, treatment, proton pump inhibitors, prokinetics, *Helicobacter pylori*

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Ju.L. Modern aspects of the pathogenesis and treatment of dyspepsia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):40–46. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-40-46.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта представляют собой заболевания, характеризующиеся хроническими симптомами, не связанными с органической патологией [1, 2]. Римские критерии IV дают определение функциональным расстройствам, среди которых для практических врачей наиболее значимы синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия [3, 4]. Традиционно функциональные расстройства объясняли нарушениями моторики, висцеральной гиперчувствительностью и изменениями чувствительности к сигналам из центральной нервной системы [5]. Но в последнее время в связи с наличием очевидного перекреста функциональных симптомов [6] предпринимаются попытки использовать концепцию патогенеза СРК для понимания диспепсии с целью создания универсальной схемы развития различных функциональных симптомов [7]. Появляются новые взгляды, выделяющие роль двенадцатиперстной кишки (ДПК) в возникновении функциональных расстройств [8]. Можно предполагать, что в ближайшей перспективе это приведет к изменению подходов в лечении диспепсии [9].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИСПЕПСИИ

Функциональная диспепсия представляет собой наличие одного или более из следующих симптомов: беспокоящие полнота после приема пищи, раннее насыщение, боль и/или жжение в эпигастральной области, возникшее не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза и отмечающееся в течение последних 3 мес. при отсутствии признаков органического, системного или метаболического заболевания, которое могло бы объяснить симптомы при комплексном обследовании с помощью рутинных диагностических процедур. Подразделяется на эпигастральный болевой синдром (ЭБС) и постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС). ЭБС включает в себя наличие беспокоящей (т. е. достаточно сильных, чтобы воздействовать на обычную активность) боли и/или жжения в эпигастральной области с периодичностью 1 день в неделю или чаще. ПДС характеризуется возникновением беспо-

коящей тяжести после приема пищи (т. е. достаточно сильной, чтобы влиять на обычную активность) и/или чувства раннего насыщения (достаточно сильного, чтобы быть неспособным съесть порцию обычного размера) с периодичностью 3 дня в неделю или чаще [4].

Важное значение имеет термин «неисследованная диспепсия», под которой понимают наличие симптомов диспепсии у пациентов, которым не выполнялась фиброэзофагогастродуоденоскопия или другие диагностические процедуры на предмет выявления органических причин патологии [10]. В европейском консенсусе Маастрихт V, Римских критериях IV и гайдлайне Американского колледжа гастроэнтерологии по диспепсии присутствуют разделы, в которых применяется термин «неисследованная диспепсия» и обсуждается тактика ведения пациентов с этим диагнозом [4, 11, 12]. В российском алгоритме ведения пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи используется термин «неуточненная диспепсия», который является синонимом термина «неисследованная диспепсия» [13]. Римские критерии IV рекомендуют термин «*Helicobacter pylori*-ассоциированная диспепсия», к которой относят случаи, когда симптоматика пациента значительно улучшается после эрадикации *Helicobacter pylori* [4].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИСПЕПСИИ

Наиболее адекватно распространенность диспепсии проанализирована в метаанализе А.С. Ford et al., опубликованном в Gut в 2015 г. Авторы отобрали 100 публикаций из различных стран мира, включавших 312 тыс. пациентов (табл. 1). Распространенность неисследованной диспепсии составила по материалам этого исследования 21,0% [14]. В нашей работе, выполненной у взрослого населения старше 45 лет по репрезентативной выборке, распространенность неисследованной диспепсии составила 24,8%. Распространенность функциональной диспепсии является значительно более низкой, чем распространенность неисследованной диспепсии. Например, в работе, опубликованной в 2018 г., распространенность функциональной диспепсии была равна в США 12%, а в Канаде и Великобритании – 8% [15].

● **Таблица.** Распространенность неисследованной диспепсии в разных регионах мира [14]

● **Table.** The prevalence of uninvestigated dyspepsia in different regions of the world [14]

Регион	Количество исследований	Количество пациентов	Общая распространенность (%)	95% ДИ	p
Все исследования	100	312 425	20,8	17,8–23,9	<0,001
Северная Европа	41	135 966	21,7	18,4–25,3	<0,001
Юго-Восточная Азия	21	80 913	14,6	8,1–22,6	<0,001
Северная Америка	9	28 817	22,1	7,0–42,5	<0,001
Австралия и Новая Зеландия	9	15 998	20,6	13,5–28,8	<0,001
Южная Европа	9	15 812	24,3	16,6–33,0	<0,001
Ближний Восток	7	26 531	15,2	8,3–23,8	<0,001
Южная Америка	5	6 427	37,7	28,5–47,3	<0,001
Африка	2	1 451	35,7	19,2–54,2	-
Центральная Америка	1	500	7,0	5,0–10,0	-

Наш опыт изучения гастродуоденальной патологии в различных регионах Сибири [16–20] и в кооперации с североамериканскими и скандинавскими коллегами в приполярных регионах планеты [21] позволяет считать, что распространенность функциональных заболеваний пищеварительного тракта превалирует у европеоидов в сравнении с этническими группами монголоидов в различных регионах планеты.

По материалам одного из российских исследований факторами риска неисследованной диспепсии были возраст старше 55 лет, курение табака, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и/или аспирина и инфекция *Helicobacter pylori* [22]. В метаанализе A.C. Ford et al. к факторам риска этой патологии были отнесены курение табака, применение нестероидных противовоспалительных препаратов и инфекция *Helicobacter pylori* [14].

ПАТОГЕНЕЗ ДИСПЕПСИИ

Патогенез функциональной диспепсии является комплексным и мультифакториальным. Большое значение в развитии патологии придается изменению гастродуоденальной двигательной и сенсорной активности, нарушению проницаемости эпителия желудка и ДПК, слабому выраженной активации иммунного воспаления в гастродуоденальной зоне и дисрегуляции взаимосвязи между модуляциями центральной нервной системы и пищеварительным трактом [4].

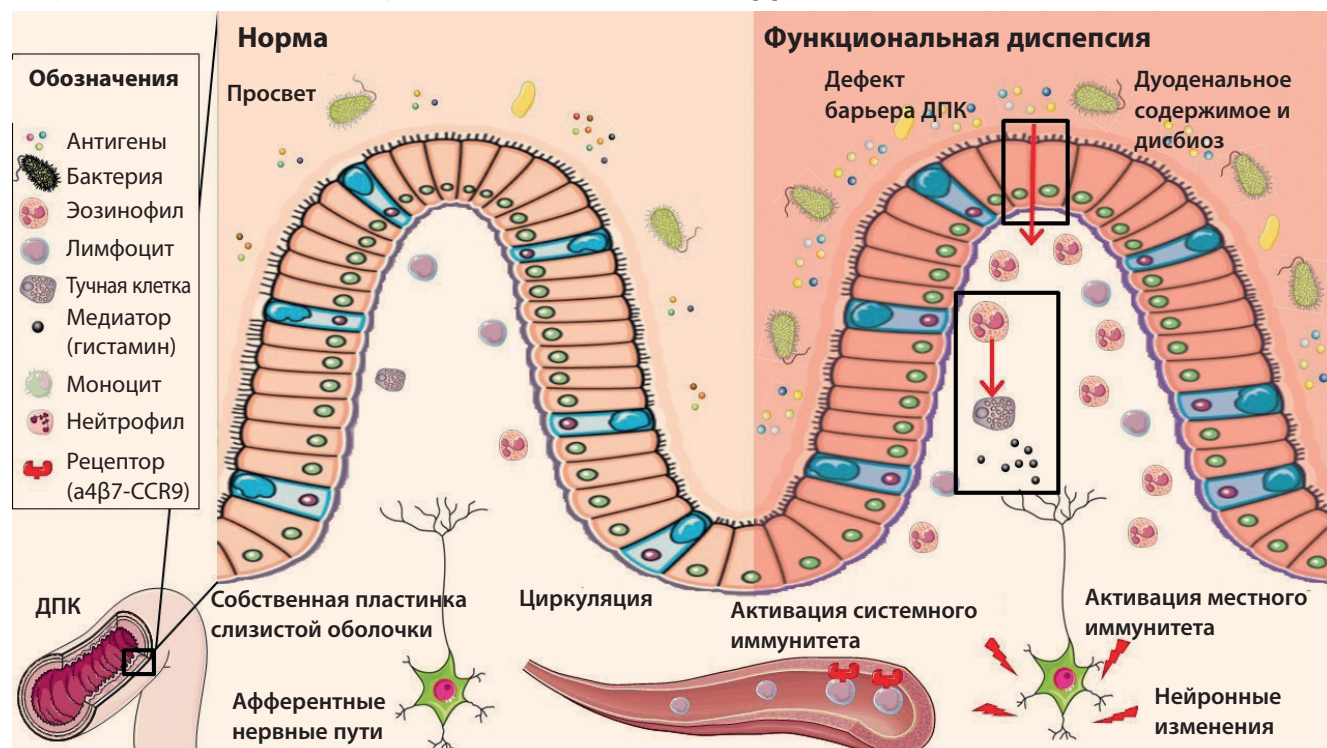
Известно, что половина лиц с неисследованной диспепсией указывает на стресс как на триггер своих симптомов. Существует доказательство, что стресс может

увеличивать проницаемость слизистой оболочки и влиять на иммунный ответ [23]. Некоторые исследования демонстрируют, что стресс может вызвать кишечный дисбиоз, который, в свою очередь, обладает действием на мозговые функции [24]. Ненормальные модуляции из коры головного мозга и чрезмерная активность висцеральных сигнальных систем имеют существенное значение в патофизиологии функциональной диспепсии [25].

Современные данные показывают, что ДПК является ключевым интегратором в генерации симптомов диспепсии. Высказывается точка зрения, что нарушение двигательной функции желудка развивается вследствие изменения дуоденогастральной регуляции [26]. В ряде исследований показано, что низкоуровневое воспаление в слизистой ДПК, ассоциированное с изменением содержания Т-клеток в эпителии, коррелирует с ухудшением опорожнения желудка и интенсивностью симптомов диспепсии [27]. Причиной хронического воспаления и нарушения кишечной проницаемости в ДПК могут быть чрезмерная перфузия кислоты, неадекватная диета и дисбиоз. Бактериальные компоненты могут приводить к деконъюгации желчных кислот и увеличивать их агрессивность, что может вызывать повреждение эпителия [28]. Показано, что при воспалении в ДПК содержание эозинофилов или тучных клеток коррелирует с амплитудой физиологических процессов в мускулатуре кишки [29]. Соответственно, изменения функции желудка могут носить вторичный характер у пациентов с диспепсией [30]. Взаимодействие дисбиоза, воспаления в ДПК с изменением нейронной сигнальной системы и висцеральной гиперчувствительности показано на рис. 1 [9]. Нельзя не

● **Рисунок 1.** Патофизиологические механизмы в ДПК при диспепсии [9]

● **Figure 1.** Dyspepsia pathophysiological mechanisms in the duodenum [9]

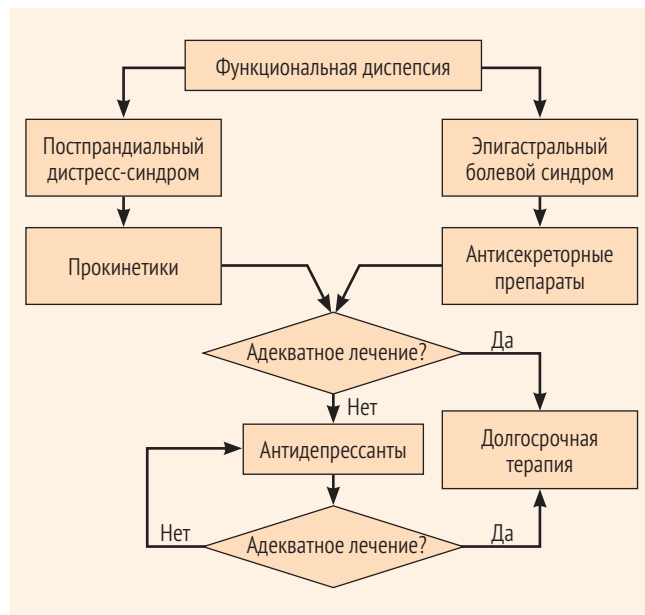


отметить, что применяемые сейчас схемы патогенеза диспепсии в значительной степени перекликаются с представлениями о патофизиологии СРК [31].

ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЕПСИИ

Принципы терапии функциональной диспепсии четко обозначены в Римских критериях IV. У пациентов с ПДС преобладающей группой препаратов должны быть прокинетики. У лиц с ЭБС препаратами выбора являются ингибиторы протонной помпы (рис. 2) [4].

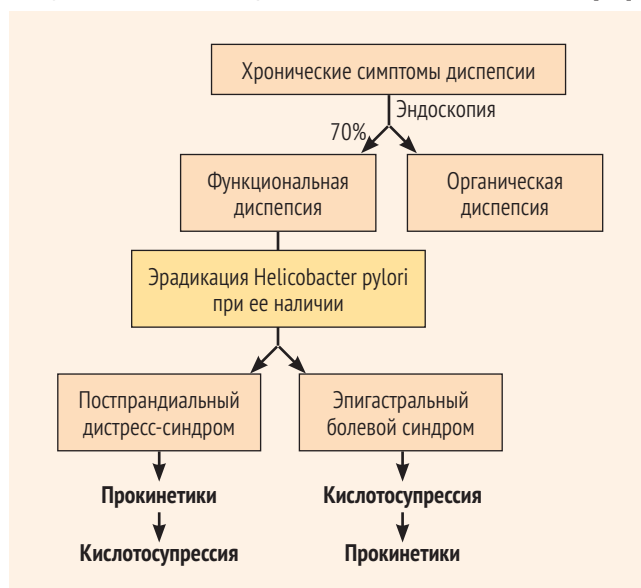
- **Рисунок 2.** Лечение больных с функциональной диспепсией [4]
- **Figure 2.** Treatment of patients with functional dyspepsia [4]



В последнее время появились два Кокрейновских метаанализа, подтверждающих эффективность прокинетиков [32] и ингибиторов протонной помпы [33] для лечения функциональной диспепсии. Особенностью метаанализа, посвященного действию кислотосупрессивных препаратов, стала сопоставимая эффективность ингибиторов протонной помпы для лечения как ПДС, так и ЭБС [33]. В этой связи в современных работах возникла идея совместного применения ингибиторов протонной помпы и прокинетиков для инициальной терапии как ПДС, так и ЭБС (рис. 3) [34].

В актуальных международных консенсусах не подвергается сомнению целесообразность эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с функциональной диспепсией [11, 12, 35]. С учетом возможной роли изменений микробиоты в ДПК в возникновении симптомов функциональной диспепсии появилась рациональная база для применения пробиотиков и антибиотиков в терапии этой патологии. Применение пробиотика *Lactobacillus gasseri* у 116 пациентов с функциональной диспепсией позволило получить ответ симптомов в большей степени, чем назначение плацебо [36]. Назначение рифаксимины в течение 2 нед. в плацебо-контролируемом исследовании

- **Рисунок 3.** Алгоритм лечения функциональной диспепсии [34]
- **Figure 3.** Treatment algorithm for functional dyspepsia [34]



у пациентов с функциональной диспепсией позволило получить ответ у 78% лиц в сравнении с 52% улучшения симптомов в группе плацебо [37]. В России в 2019 г. был опубликован алгоритм ведения пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи (рис. 4) [13]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, в целом соответствующие международным подходам, подробно описывают современные методы диагностики и лечения функциональной диспепсии и являются основным документом, регламентирующим ведение пациентов с этой патологией в нашей стране [38].

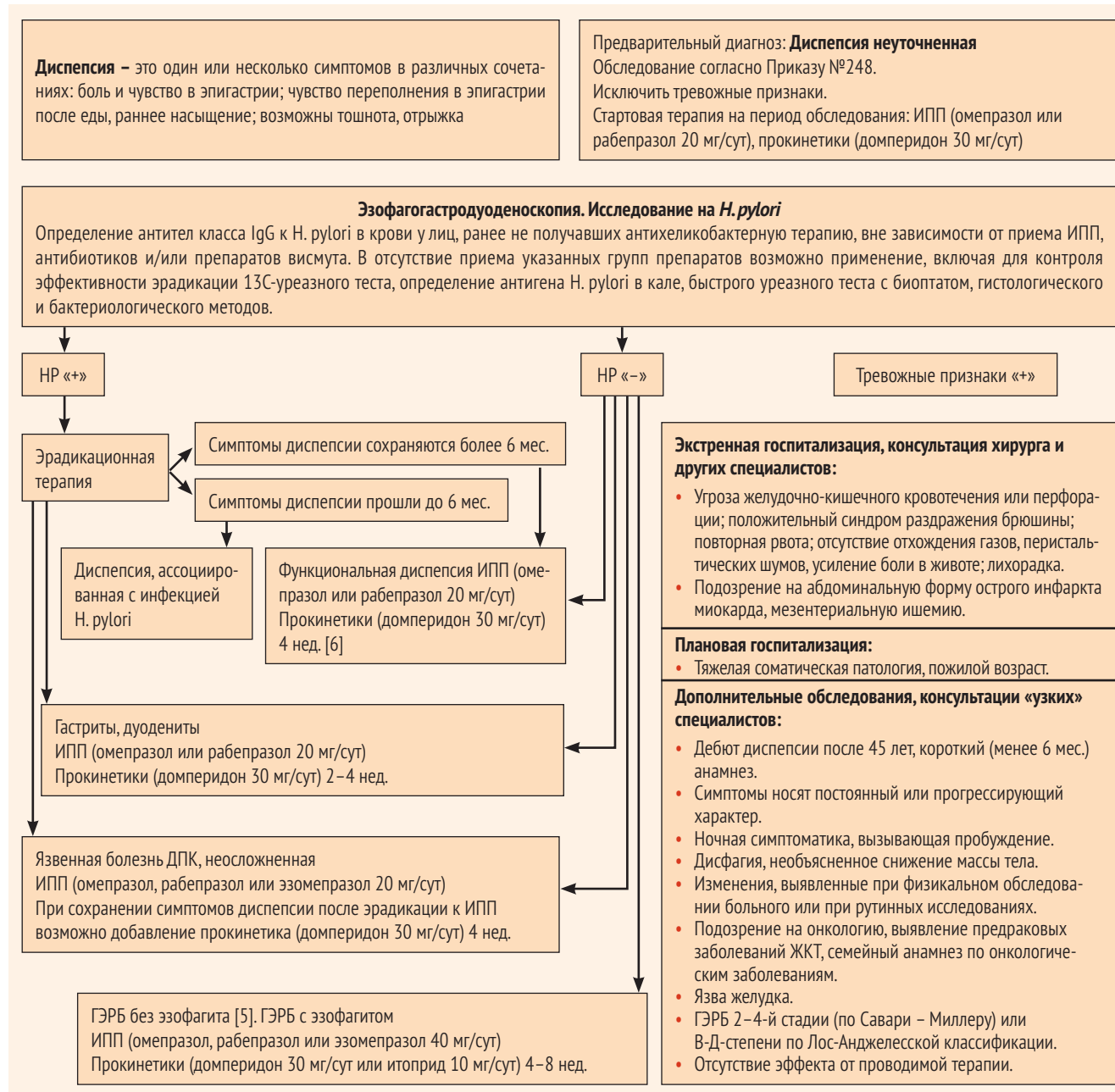
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор современных данных позволяет считать, что в настоящее время внимание к проблеме диспепсии является огромным. Концепция патогенеза функциональной диспепсии претерпевает существенные изменения. По аналогии с патофизиологией СРК наиболее активно исследуются нарушения взаимосвязи модуляции коры головного мозга и сигнальной системы гастродуоденальной зоны и ассоциации вялотекущего иммунного воспаления в ДПК с моторикой и сенсорной активностью желудка. Лечение функциональной диспепсии представляет собой сложную задачу и изменяется вслед за новыми представлениями о ее патогенезе. Современные метаанализы позволили расширить показания для назначения ингибиторов протонной помпы, которые могут активно использоваться не только для лечения ЭБС, но и ПДС. Наряду с обязательной эрадикацией *Helicobacter pylori*, появляются основания для применения пробиотиков и антибиотиков для лечения диспепсии.



Поступила / Received 21.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2020
Принята в печать / Accepted 01.07.2020

● **Рисунок 4.** Алгоритм ведения пациентов с симптомами диспепсии [13]
 ● **Figure 4.** Management algorithm for patients with dyspepsia symptoms [13]



Список литературы

- Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2566–2578. doi: 10.1056/NEJMra1607547.
- Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1853–1863. doi: 10.1056/NEJMra1501505.
- 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.
- 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.
- Simrén M., Törnblom H., Palsson O.S., Van Oudenhove L., Whitehead W.E., Tack J. Cumulative Effects of Psychologic Distress, Visceral Hypersensitivity, and Abnormal Transit on Patient-reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2019;157(2):391–402. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.019.
- Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L., Haastруп P.F., Larsen P.V., Søndergaard J., Jørbøl D.E. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(2):162–169. doi: 10.3109/00365521.2014.983157.
- Talley N.J. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(1):41–48. doi: 10.14309/ajg.0000000000000485.
- van Baar A.C.G., Nieuwdorp M., Holleman F., Soeters M.R., Groen A.K., Bergman J.J.G.H.M. The Duodenum harbors a Broad Untapped Therapeutic Potential. *Gastroenterology.* 2018;154(4):773–777. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.010.
- Wauters L., Talley N.J., Walker M.M., Tack J., Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut.* 2020;69(3):591–600. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318536.
- Talley N.J., Vakili N.B., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1756–1780. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.020.
- 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.
12. Moayyedi P, Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
 13. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С., Цуканов В.В. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Терапия*. 2019;5(3):12–18. doi: 10.18565/therapy.2019.3.12-19.
 14. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
 15. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252–262. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7.
 16. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S., Shtygasheva O.V., Amelchugova O.S., Tonkikh J.L. et al. Helicobacter pylori Infection, Intestinal Metaplasia, and Gastric Cancer Risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011;16(2):107–112. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x.
 17. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Цуканов В.В., Рязанцева Н.В. Иммунологические особенности течения гастродуоденальной патологии у жителей Хакасии. *Иммунология*. 2009;30(3):162–164. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12838762>.
 18. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В., Цуканов В.В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования Helicobacter pylori у жителей Республики Хакасия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(4):16–21. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/244-molekulyarno-geneticheskie-faktoryi-vliyayuschie-na-ishod-infitsirovaniya-helicobacter-pylori-u-show/full>.
 19. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация Cag A и Vac A штаммов Helicobacter pylori и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004;14(2):84–87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20446998>.
 20. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L., Shtygasheva O.V., Butorin N.N., Amelchugova O.S. et al. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori Infection in Different Siberian Ethnicities. *Helicobacter*. 2017;22(1):e12322. doi: 10.1111/hel.12322.
 21. McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A., Goodman K.J., Tsukanov V., Mulvad G. et al. The diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary. *Epidemiol Infect*. 2016;144(2):225–233. doi: 10.1017/S0950268815001181.
 22. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Барон И.И. Распространенность, факторы риска и клинические аспекты диспепсии у жителей г. Красноярск старше 45 лет. *Фарматека*. 2018;9(9):62–65. doi: 10.18565/pharmateca.2018.9.62-65.
 23. 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.
 24. De Palma G., Blennerhassett P., Lu J., Deng Y., Park A.J., Green W. et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun*. 2015;6:7735. doi: 10.1038/ncomms8735.
 25. Lee I.S., Wang H., Chae Y., Preissl H., Enck P. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(6):793–805. doi: 10.1111/nmo.12793.
 26. Walker M.M., Talley N.J. The Role of Duodenal Inflammation in Functional Dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):12–18. doi: 10.1097/MCG.0000000000000740.
 27. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita A.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.
 28. Beeckmans D., Riethorst D., Augustijns P., Vanuytsel T., Farré R., Tack J., Vanheel H. Altered Duodenal Bile Salt Concentration and Receptor Expression in Functional Dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(9):1347–1355. doi: 10.1177/2050640618799120.
 29. Cirillo C., Bessissow T., Desmet A.S., Vanheel H., Tack J., Vanden Berghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucosal ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1205–1215. doi: 10.1038/ajg.2015.158.
 30. Talley N.J. Moving Away From Focussing on Gastric Pathophysiology in Functional Dyspepsia: New Insights and Therapeutic Implications. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):141–144. doi: 10.1038/ajg.2016.519.
 31. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Активация иммунной системы и возможности ее регулирования для повышения эффективности лечения СРК. *Лечащий врач*. 2016;8(8):24–27. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/08/15436528>.
 32. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Prokinetics for Functional Dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD009431. doi: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.
 33. Pinto-Sanchez M.J., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton Pump Inhibitors for Functional Dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011194. doi: 10.1002/14651858.CD011194.pub3.
 34. Vandenbergh A., Schol J., Van den Houte K., Masuy I., Carbone F., Tack J. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):365–376. doi: 10.1080/14656566.2019.1707805.
 35. 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.
 36. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T., Takahashi S., Hisada T., Tomita J., Koga Y. Alteration in the Gastric Microbiota and Its Restoration by Probiotics in Patients With Functional Dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000144. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000144.
 37. Tan V.P., Liu K.S., Lam F.Y., Hung I.F., Yuen M.F., Leung W.K. Randomised Clinical Trial: Rifaximin versus Placebo for the Treatment of Functional Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(6):767–776. doi: 10.1111/apt.13945.
 38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Труханов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
 39. Moayyedi P., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Simrén M., Törnblom H., Palsson O.S., Van Oudenhove L., Whitehead W.E., Tack J. Cumulative Effects of Psychologic Distress, Visceral Hypersensitivity, and Abnormal Transit on Patient-reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;157(2):391–402. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.019.
 43. Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L., Haastrup P.F., Larsen P.V., Søndergaard J., Jørgensen D.E. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(2):162–169. doi: 10.3109/00365521.2014.983157.
 44. Talley N.J. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):41–48. doi: 10.14309/ajg.0000000000000485.
 45. van Baar A.C.G., Nieuwdorp M., Holleman F., Soeters M.R., Groen A.K., Bergman J.J.G.H.M. The Duodenum harbors a Broad Untapped Therapeutic Potential. *Gastroenterology*. 2018;154(4):773–777. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.010.
 46. Wauters L., Talley N.J., Walker M.M., Tack J., Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69(3):591–600. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318536.
 47. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756–1780. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.020.
 48. 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.
 49. Moayyedi P., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
 50. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С., Цуканов В.В. et al. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Терапия = Therapy*. 2019;5(3):12–18. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2019.3.12-19.
 51. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
 52. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a

References

1. Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2566–2578. doi: 10.1056/NEJMra1607547.
2. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–1863. doi: 10.1056/NEJMra1501505.
3. 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.
4. 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.
5. Simrén M., Törnblom H., Palsson O.S., Van Oudenhove L., Whitehead W.E., Tack J. Cumulative Effects of Psychologic Distress, Visceral Hypersensitivity, and Abnormal Transit on Patient-reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;157(2):391–402. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.019.
6. Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L., Haastrup P.F., Larsen P.V., Søndergaard J., Jørgensen D.E. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(2):162–169. doi: 10.3109/00365521.2014.983157.
7. Talley N.J. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):41–48. doi: 10.14309/ajg.0000000000000485.
8. van Baar A.C.G., Nieuwdorp M., Holleman F., Soeters M.R., Groen A.K., Bergman J.J.G.H.M. The Duodenum harbors a Broad Untapped Therapeutic Potential. *Gastroenterology*. 2018;154(4):773–777. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.010.
9. Wauters L., Talley N.J., Walker M.M., Tack J., Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69(3):591–600. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318536.
10. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756–1780. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.020.
11. 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.
12. Moayyedi P., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
13. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С., Цуканов В.В. et al. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Терапия = Therapy*. 2019;5(3):12–18. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2019.3.12-19.
14. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
15. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a

- cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252–262. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7.
16. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S., Shtygasheva O.V., Amelchugova O.S., Tonkikh J.L. et al. Helicobacter pylori Infection, Intestinal Metaplasia, and Gastric Cancer Risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011;16(2):107–112. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x.
 17. Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V., Ryazantseva N.V. Immunological aspects of the clinical course of gastroduodenal diseases in residents of Khakassia. *Immunologiya = Immunology*. 2009;30(3):162–164. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12838762>.
 18. Ageyeva E.S., Shtygasheva O.V., Ryazantseva N.V., Tsukanov V.V. Molecular genetic factors affecting the outcome of Helicobacter pylori infection in residents of the Republic of Khakassia. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;20(4):16–21. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/244-molekulyarno-geneticheskie-faktoryi-vliyayushchie-na-ishod-infitsirovaniya-helicobacter-pylori-u-show/full>.
 19. Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V. Association of Cag A and Vac A strains of Helicobacter pylori and peptic ulcer in an organized population of Abakan. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2004;14(2):84–87. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20446998>.
 20. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L., Shtygasheva O.V., Butorin N.N., Amelchugova O.S. et al. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori Infection in Different Siberian Ethnicities. *Helicobacter*. 2017;22(1):e12322. doi: 10.1111/hel.12322.
 21. McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A., Goodman K.J., Tsukanov V., Mulvad G. et al. The diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary. *Epidemiol Infect*. 2016;144(2):225–233. doi: 10.1017/S0950268815001181.
 22. Tsukanov V.V., Tonkikh J.L., Vasyutin A.V., Baron I.I. Prevalence, risk factors and clinical aspects of dyspepsia in residents of the Krasnoyarsk over 45 years old. *Farmateka = Pharmateka*. 2018;9(6):62–65. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2018.9.62-65.
 23. 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.
 24. De Palma G., Blennerhassett P., Lu J., Deng Y., Park A.J., Green W. et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun*. 2015;6:7735. doi: 10.1038/ncomms8735.
 25. Lee I.S., Wang H., Chae Y., Preisli H., Enck P. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(6):793–805. doi: 10.1111/nmo.12793.
 26. Walker M.M., Talley N.J. The Role of Duodenal Inflammation in Functional Dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):12–18. doi: 10.1097/MCG.0000000000000740.
 27. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita A.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.
 28. Beekmans D., Riethorst D., Augustijns P., Vanuytsel T., Farré R., Tack J., Vanheel H. Altered Duodenal Bile Salt Concentration and Receptor Expression in Functional Dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(9):1347–1355. doi: 10.1177/2050640618799120.
 29. Cirillo C., Bessissow T., Desmet A.S., Vanheel H., Tack J., Vanden Berghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1205–1215. doi: 10.1038/ajg.2015.158.
 30. Talley N.J. Moving Away From Focussing on Gastric Pathophysiology in Functional Dyspepsia: New Insights and Therapeutic Implications. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):141–144. doi: 10.1038/ajg.2016.519.
 31. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L. Activation of the immune system and the possibility of its regulation to improve the effectiveness of the IBS treatment. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2016;8(8):24–27. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/08/15436528>.
 32. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Prokinetics for Functional Dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(10):CD009431. doi: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.
 33. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton Pump Inhibitors for Functional Dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11):CD011194. doi: 10.1002/14651858.CD011194.pub3.
 34. Vandenbergh A., Schol J., Van den Houde K., Masuy I., Carbone F., Tack J. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):365–376. doi: 10.1080/14656566.2019.1707805.
 35. 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.
 36. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T., Takahashi S., Hisada T., Tomita J., Koga Y. Alteration in the Gastric Microbiota and Its Restoration by Probiotics in Patients With Functional Dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000144. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000144.
 37. Tan V.P., Liu K.S., Lam F.Y., Hung I.F., Yuen M.F., Leung W.K. Randomised Clinical Trial: Rifaximin versus Placebo for the Treatment of Functional Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(6):767–776. doi: 10.1111/apt.13945.
 38. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: E-6638-201; e-mail: gastro@imprn.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.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, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: E-6638-201; e-mail: gastro@imprn.ru

Alexander V. Vasyutin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru

Julia L. Tonkikh, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru

Место пантопразола в ряду препаратов для лечения ГЭРБ

А.К. Стародубцев¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503

Д.О. Кургузова¹, ORCID: 0000-0003-1759-5592

Е.Ю. Демченкова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1972-4386

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdv@yandex.ru

С.Ю. Сереброва^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме

В обзорной статье описаны основные группы антисекреторных препаратов, применяемых при лечении кислотозависимых заболеваний, в т. ч. гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Подробно рассмотрены механизмы активации, деградации и образования неактивных метаболитов блокаторов конечного звена кислотопродукции – ингибиторов протонной помпы. Уделено особое внимание наличию у представителей этой фармакологической группы производных с разной функциональной активностью: неактивных дериватов, активных и неактивных метаболитов. Дано топографическое описание локусов образования этих производных, их значение с точки зрения влияния на биодоступность, клиническую эффективность и потенциал лекарственных взаимодействий ингибиторов протонной помпы с другими лекарственными препаратами. Представлен объединенный алгоритм принятия решения при наличии симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, составленный на основании наиболее авторитетных современных рекомендаций. Данный алгоритм предусматривает применение ингибиторов протонной помпы в стандартных дозах один раз в сутки в течение 4–8 нед. с возможной эскалацией дозы в случае неэффективности назначенной терапии. Если неэффективно лечение высокими дозами ингибиторов протонной помпы, предусматривается комплекс мероприятий по выявлению причин этой неэффективности и применение дополнительных методов лечения. При достижении эпителизации эрозий, в зависимости от клинической ситуации, предусматривается прекращение лечения, переход на терапию по требованию, интермиттирующую или поддерживающую терапию. Отдельное внимание уделено препарату Панум®, доказавшему свою эффективность у пациентов с разной степенью рефлюкс-эзофагита. Наличие лекарственных форм для рецептурного и безрецептурного отпуска позволяет обеспечить его комфортное и беспрепятственное приобретение пациентами и исключить избыточную нагрузку на систему здравоохранения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, клинические рекомендации, ингибиторы протонной помпы, активные метаболиты, неактивные метаболиты, неактивные дериваты, пантопразол

Для цитирования: Стародубцев А.К., Кургузова Д.О., Демченкова Е.Ю., Дроздов В.Н., Сереброва С.Ю. Место пантопразола в ряду препаратов для лечения ГЭРБ. *Медицинский совет*. 2020;(15):47–53. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-47-53.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pantoprazole niche among the GERD-medicines

Alexey K. Starodubtsev¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503

Daria O. Kurguzova¹, ORCID: 0000-0003-1759-5592

Elena Yu. Demchenkova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1972-4386

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdv@yandex.ru

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

Abstract

Main groups of antisecretory drugs used in the treatment of acid-dependent diseases, including gastroesophageal reflux disease (GERD), are described in a review. Mechanisms of activation, degradation and inactive metabolites formation of proton pump inhibitors (PPIs) – final elements of acid production blockage – are considered in detail. Special attention is paid to the presence of PPIs' derivatives with different functional activity: inactive derivatives, active and inactive metabolites. Topographic description of these derivatives, their significance in terms of an effect on bioavailability, clinical effectiveness and a potential of PPIs interactions with other administered drugs. The combined decision-making algorithm in the presence of gastroesophageal reflux disease symptoms is presented, compiled on the basis of the most authoritative current recommendations. This algorithm provides for the use of PPIs in standard doses once a day for 4–8 weeks with a possible dose escalation in a case of ineffectiveness. If treatment with high doses of PPIs is ineffective, a set of measures is needed to identify the causes of this inefficiency and to choose additional medical strategy. Depending on the clinical situation, after erosions epithelization the treatment can be stopped, used on demand, prolonged in the intermittent or supportive forms. Particular attention is paid to the Panum® drug, which has proven its effectiveness in patients with different degrees of reflux esophagitis. The availability of dosage forms for prescription and over-the-counter leave allows ensuring its comfortable and unhindered purchase by patients and eliminating excessive burden on the healthcare system.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, clinical guidelines, proton pump inhibitors, active metabolites, inactive metabolites, inactive derivatives, pantoprazole

For citation: Starodubtsev A.K., Kurguzova D.O., Demchenkova E.Yu., Drozdov V.N. Serebrova S.Yu. Pantoprazole niche among the GERD-medicines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):47–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-47-53.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема фармакологического контроля кислото-зависимых заболеваний и обеспечения оптимальных условий для репарации слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в последнее десятилетие претерпела значительный прогресс. Глубокие знания о полимодальности механизмов нарушения баланса между факторами защиты и агрессии слизистых оболочек способствовали бурному росту количества лекарственных препаратов, обладающих улучшенными фармакодинамическими эффектами в отношении гиперстимулированной внутрижелудочной секреции соляной кислоты, ослабленных механизмов гастропротекции и *Helicobacter pylori*.

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проследить историю фармакотерапии кислото-зависимых заболеваний с критическим осмыслением ее эффективности возможно начиная с публикаций первой половины XX в., в которых содержатся материалы о клинических результатах применения алюминийсодержащих антацидных средств и блокаторов м-холиновых рецепторов [1, 2]. Нужно сказать, что и сейчас в ряде случаев используются те же препараты или их усовершенствованные варианты, но основными недостатками применения первых является непродолжительное действие, а вторых – неэффективность в значительной части популяции и серьезные системные нежелательные эффекты (спутанность сознания, галлюцинации, мидриаз, паралич аккомодации, аритмии, усугубление ишемии миокарда при ее наличии, сухость слизистых оболочек, запоры, задержка мочеиспускания и т. д.).

Неудовлетворенность достигаемыми при лечении результатами привела к появлению блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, обладающих превосходящей по сравнению с антацидами и м-холиноблокаторами эффективностью у большего количества пациентов, но тоже имеющих серьезные побочные эффекты: нарушения со стороны ЦНС (головная боль, утомляемость, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, иногда кома), гиперпролактинемия, гинекомастия, аменорея, снижение либидо, импотенция, алопеция, аритмии, усиление сердечной недостаточности, ишемии миокарда, артериальная гипотензия, нефротоксичность, гепатотоксичность, диарея, тромбоцитопения, гранулоцитопения, мегалобластная анемия и др. [3].

Присутствие на рынке двух групп антисекреторных препаратов (блокаторов м-холиновых и H_2 -гистаминовых рецепторов) впервые позволило оценить вклад разных типов рецепторов в регуляцию секреции и развитие гиперсекреции HCl. Оказалось, что у большинства больных (более 70%) преобладает активность гистаминергического пути стимуляции кислотопродукции, в то время как активность м-холиновых рецепторов является ведущей только примерно у 15% больных.

Это объяснило низкую эффективность м-холиноблокаторов и пролило свет на достаточно высокий уровень класс-специфической резистентности к циметидину, ранитидину, фамотидину, а также к представителям этой группы, которые в Российской Федерации не были зарегистрированы [3].

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПМПЫ

Новая группа ингибиторов протонной помпы (ИПП) успешно нивелирует проблему резистентности к антисекреторным препаратам, обусловленную несоответствием механизма действия лекарственного препарата индивидуальному, преобладающему у больного типу рецепции обкладочных клеток желудка. Кроме того, ИПП являются пролекарствами, таргетно активирующимися в среде секреторных канальцев париетальных клеток, контактирующей с молекулами фермента протонной помпы – конечного звена системы кислотопродукции. Локализованная активация ИПП делает эти препараты высокоселективными по отношению к ключевому звену регуляции кислотопродукции и обуславливает снижение рисков развития побочных эффектов.

ИПП – замещенные бензимидазолы, имеющие довольно большую пространственную структуру и, следовательно, потенциал образования множества производных соединений; простое перечисление наиболее обсуждаемых из них часто вводит в замешательство интересантов из-за обычного рассмотрения в литературе либо активных, либо неактивных соединений без общих объяснений этапов трансформации ИПП и без акцентирования на нестандартной внепеченочной активации этих пролекарств.

ИПП, если суммировать имеющуюся информацию, являются кислотонеустойчивыми препаратами, активирующимися в сильнокислой среде. Разрешить этот казус просто, если понимать, что термины «деградация в кислой среде» и «активация в кислой среде» могут различаться лишь по месту события. Активные соединения высокореакционноспособны и быстро образуют дисульфидные мостики (необратимая реакция) с остатками цистеина расположенных рядом белков. Оттого, будут ли это молекулы фермента H^+/K^+ -АТФазы (протонной помпы) или каких-либо белков, контактирующих с внутрипросветным жидким желудочным содержимым, зависят перспективы биодоступности и реализации основного фармакодинамического эффекта ИПП – блокады кислотопродукции. В просвете желудка также могут образовываться неактивные дериваты ИПП (сульфиты и др.), а также активные сульфенамид и сульфеновая кислота, но последние, помимо связывания с цистеин-содержащими белками просвета желудка, могут взаимодействовать друг с другом, образуя димеры соответствующих ИПП (в частности, хорошо известен димер омепразола) [4, 5].

Для защиты ИПП от нежелательной трансформации в желудке при изготовлении лекарственных форм исполь-

зуют кишечнорастворимые полимеры, растворяющиеся в слабокислой или нейтральной среде тонкого кишечника. Таким образом, контролируемое высвобождение ИПП из защищенной лекарственной формы оптимизирует доставку этих кислотоустойчивых пролекарств к абсорбирующим участкам тонкого кишечника.

ИПП, попадая в печень, подвергаются частичной биотрансформации с участием изоферментов цитохрома P450 CYP2C19 и CYP3A4, в результате чего образуются неактивные метаболиты и снижается биодоступность со 100% до уровня, описанного для каждого препарата в его инструкции по медицинскому применению. Только для попавшей в системный кровоток, а потом в секреторные каналцы обкладочных клеток части ИПП соблюдаются оптимальные условия для образования активных метаболитов: последовательное изменение pH среды от слабокислых (или выше) до сильнокислых значений, в результате чего последовательно протонируются пиридиновое, а затем бензимидазольное кольца (рис. 1).

Одним из высокоэффективных ИПП является пантопразол, применяемый у пациентов в возрасте старше 18 лет, в частности при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Наиболее обсуждаемым преимуществом пантопразола перед другими представителями фармакологической группы является его меньшая ингибиторная активность в отношении CYP2C19, что, в частности, делает пантопразол препаратом выбора при необходимости

совместного назначения ИПП с клопидогрелом согласно инструкции по медицинскому применению препарата Плавикс® (референтный препарат клопидогрела)¹.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ ГЭРБ

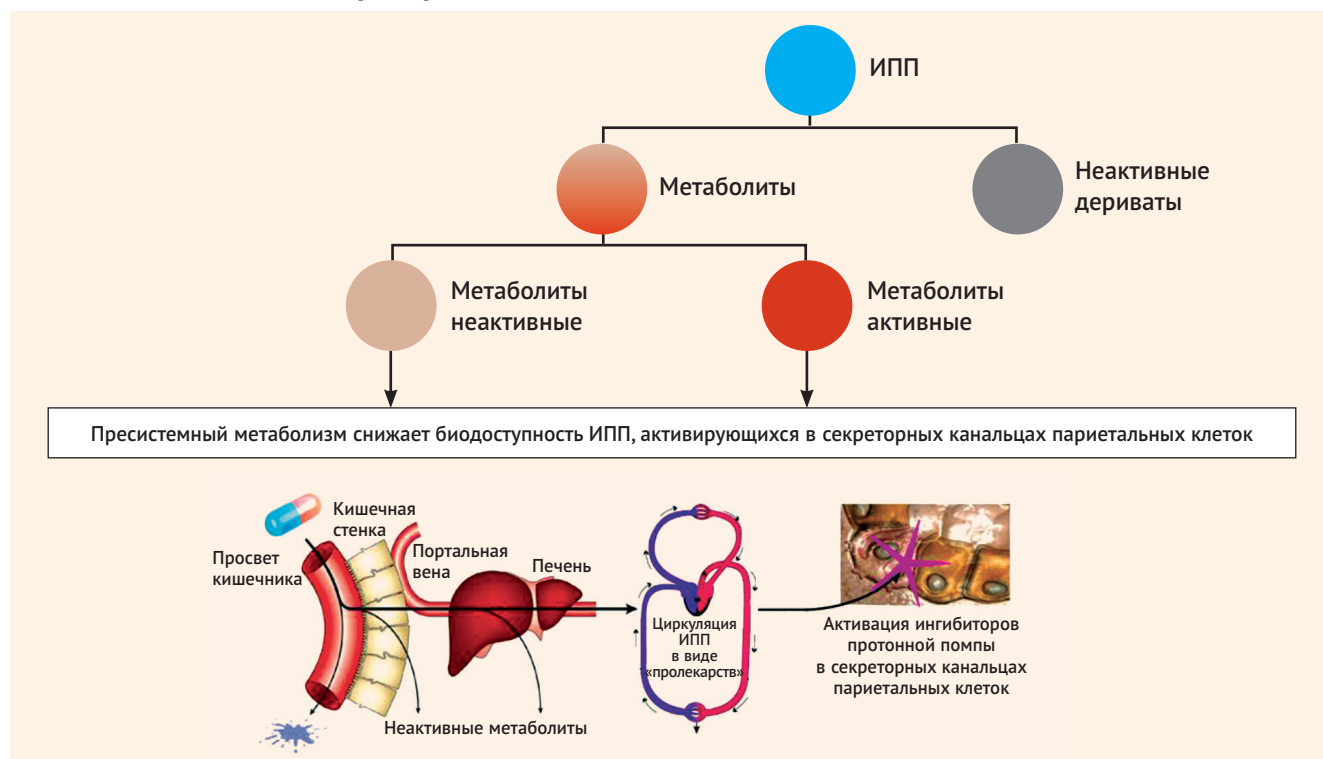
Необходимость перманентного экспертного подхода к анализу новейших данных о патогенезе ГЭРБ, о возможностях диагностики обусловленных ею повреждений на тканевом, клеточном и субклеточных уровнях, а также проблема выбора наиболее эффективных и безопасных препаратов для ее лечения обусловлена высокой, прогрессирующей распространенностью заболевания, причинно-следственной связью болезни с другими формами патологии (ожирение, заболевания лор-органов, бронхиальная астма и др.), существованием двух форм заболевания (эрозивной и неэрозивной), различающихся клиническими проявлениями, количеством осложнений и по-разному отвечающих на применение принятых схем лечения.

Согласно положениям современных клинических рекомендаций, алгоритм последовательного выбора лечебных мероприятий при ГЭРБ основан на применении ингибито-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс® [Электронный ресурс]. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eea1d3c8-a52c-4bad-ad7d-042e4da4159d&t= (дата обращения 30.06.2020).

● **Рисунок 1.** Взаимосвязь между деградацией/биотрансформацией/активацией, биодоступностью и концентрированием активированных ИПП в секреторных каналцах париетальных клеток [4, 6, 7]

● **Figure 1.** Relationship between degradation/biotransformation/activation, bioavailability and concentration of activated PPIs in secretory tubules of parietal cells [4, 6, 7]



ров протонной помпы в дозах, эффективно контролирующих симптомы заболевания, с модификацией образа жизни и с применением дополнительных диагностических, фармакотерапевтических и хирургических мероприятий в случае недостижения симптоматической и эндоскопической ремиссии и при наличии осложнений [7, 8].

Изжога, часто встречающаяся в любом возрасте в любой популяции и достаточно точно идентифицируемая пациентами, с их точки зрения, при небольшой интенсивности не требует обращения к врачу в связи с возможностью использовать для ее облегчения подручные средства бытовой химии (сода питьевая) и безрецептурные лекарственные препараты (антациды, альгинаты, низкодозовые ИПП и блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов). При первичном обращении в медицинское учреждение при наличии типичных симптомов ГЭРБ необходимо проведение эндоскопического исследования для определения наличия и степени повреждения слизистой оболочки пищевода, выявления неустраняемых фармакотерапевтически факторов, провоцирующих гастроэзофагеальный рефлюкс (большая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), осложнений (пищевод Барретта) или альтернативных заболеваний, которые могут протекать с симптомами, характерными для ГЭРБ (эозинофильный эзофагит).

В основе фармакотерапевтического подхода к лечению эрозивной и неэрозивной формы ГЭРБ лежит выбор ИПП – наиболее эффективной и безопасной группы лекарственных препаратов, блокирующих образование соляной кислоты, быстро и эффективно устраняющих изжогу. Следует отметить более высокую эффективность монотерапии ИПП у больных с эрозивной формой ГЭРБ по сравнению с таковой у больных с неэрозивной рефлюксной болезнью [9]. Причины этому уточнены неполностью, хотя понятно, что определенный вклад в этот феномен вносят «некислые рефлюксы», транспортирующие в пищевод детергентные соединения печеночного и панкреатического происхождения, и гиперчувствительность слизистой оболочки желудка.

В случае если применение ИПП невозможно (непереносимость, установленная рефрактерность к данной группе препаратов), могут назначаться блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов в рекомендованных для данного показания дозах два раза в день. Установлена эффективность данной группы препаратов при наличии постпрандиальной изжоги и признаков ночных кислотных прорывов. Иные лечебные и диагностические мероприятия, будь то увеличение суточных доз ИПП, присоединение препаратов других фармакологических групп, дополнительные эндоскопические и иные инструментальные исследования (рН-метрия, рН-импедансометрия, пищеводная манометрия), хирургическое лечение избираются последовательно, с определенным временным интервалом от начала выполнения предыдущих рекомендаций после подтверждения их недостаточной неэффективности.

Объединенный алгоритм принятия решения при наличии симптомов ГЭРБ, составленный на основании

наиболее авторитетных рекомендаций, представлен на рис. 2 [7–15]².

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ПАНУМ® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЭРБ

Препарат Панум® является взаимозаменяемым (с референтным) воспроизведенным лекарственным препаратом; для удобства пациентов и медицинского персонала он производится в таблетках, защищенных кишечнорастворимыми оболочками в двух дозировках: 20 мг (безрецептурный отпуск) и 40 мг (отпускается по рецепту)^{3,4}. При терапии по требованию суточная доза составляет 20 мг, в остальных случаях – 40 мг, при тяжелом рефлюкс-эзофагите она может быть увеличена до 80 мг.

Эффективность препарата Панум® при ГЭРБ доказана в ряде клинических исследований. Так, в исследовании, в котором участвовало 30 больных ГЭРБ, в т. ч. с тяжелыми формами рефлюкс-эзофагита (эрозивный и язвенный), получавших пантопразол в виде монотерапии, применение стандартной суточной дозы (40 мг) привело к клинико-эндоскопической ремиссии у 83,3% больных; у 16,7% больных, у которых имелись тяжелые формы рефлюкс-эзофагита, ремиссия была достигнута при рекомендуемом увеличении дозы до 80 мг [15]. В другом исследовании, в котором также участвовали 30 пациентов с различной степенью рефлюкс-эзофагита, оцениваемой согласно классификации Савари – Миллера (от 0-й до 4-й степени), препарат, применявшийся в дозе 40 мг/сут, эффективно купировал изжогу: при анализе ИТТ полное исчезновение изжоги было достигнуто в 86,6%. При анализе РР изжога была полностью купирована в 92,9% случаев. При анализе ИТТ частота заживления повреждений слизистой оболочки пищевода к 4-й и 8-й нед. терапии составила 84 и 88% соответственно. При анализе РР эффективность терапии, по данным ЭГДС, к 4-й и 8-й нед. лечения составляла 91,3 и 95,6% соответственно. Заживления эрозий не удалось достичь лишь у 1 пациентки с 4-й степенью эрозивного эзофагита [16]. Таким образом, Панум® является высокоэффективным препаратом для лечения эрозивных и неэрозивных форм ГЭРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

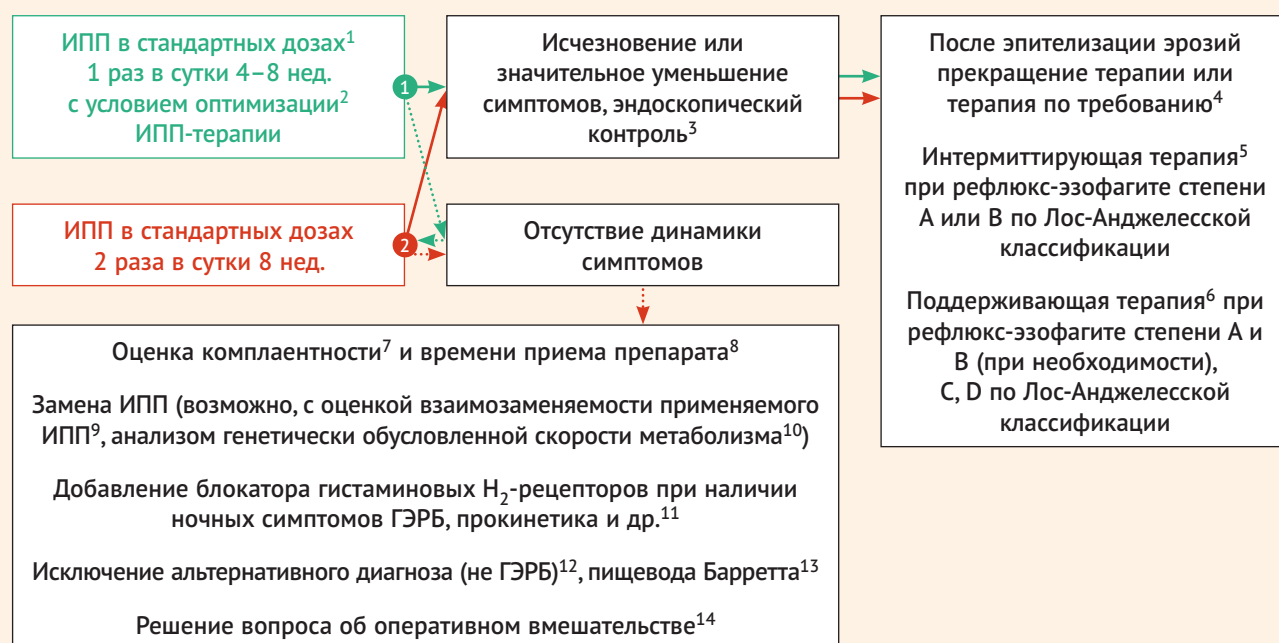
ГЭРБ является одной из форм кислотозависимых заболеваний, которой в последние годы уделяется наибольшее пристальное внимание, в первую очередь в связи с высокой распространенностью в мире и среди населения Российской Федерации. Эффективным пре-

² Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline Published: 3 September 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/gastrooesophageal-reflux-disease-and-dyspepsia-in-adults-investigation-and-management-pdf-35109812699845>.

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Панум® (20 мг) [Электронный ресурс]. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8b598dca-d0fa-4e4b-a434-e99759ab38ee&t=\(дата обращения 01.07.2020 г.\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8b598dca-d0fa-4e4b-a434-e99759ab38ee&t=(дата обращения 01.07.2020 г.)).

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Панум® (40 мг) [Электронный ресурс]. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1f429cc8-609f-4015-8832-c42d42963b65&t=\(дата обращения 01.07.2020 г.\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1f429cc8-609f-4015-8832-c42d42963b65&t=(дата обращения 01.07.2020 г.)).

● **Рисунок 2.** Объединенный алгоритм принятия решения при наличии симптомов ГЭРБ [7–15]
 ● **Figure 2.** Unified decision making algorithm in case of presence of GERD symptoms [7–15]



¹ В качестве иницирующего лечения ГЭРБ предлагается назначение больному ИПП в рекомендованных суточных дозах (для пантопризола это 40 мг/сут). Препараты рекомендуются применять за 30 мин до завтрака. Если пациента беспокоит изжога в ночное время, применять ИПП можно перед обедом. ИПП принимают не менее 4 нед. для НЭРБ, эрозивного эзофагита степени А и В по Лос-Анджелесской классификации. 8-недельная продолжительность курса допустима при любой форме ГЭРБ, особенно при рефлюкс-эзофагите С и D. Термин «рефрактерная ГЭРБ» используют в случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (4–8 нед.) лечения ИПП в стандартной (один раз в сутки) дозе.

² Оптимизация терапии ИПП означает модификацию образа жизни, включающую подъем головного конца кровати, отказ от табакокурения и употребления спиртных напитков, от приема пищи за 3–4 ч до сна, от приема обильной, жирной пищи, шоколада, кофеин-содержащих напитков, острых специй, мяты, чеснока, лука, томатов, шипучих напитков, цитрусовых. Следует также снижать вес при индексе массы тела ИМТ > 30 (в соответствии с некоторыми рекомендациями, при ИМТ > 25), по возможности воздерживаться от применения лекарственных препаратов, которые могут потенцировать симптомы ГЭРБ или повреждать слизистую оболочку пищевода (блокаторы кальциевых каналов, агонисты бета-рецепторов, альфа-рецепторов, теофиллин, нитраты, бензодиазепины, НПВП, железа сульфат, бисфосфонаты и др.). В рамках оптимизации терапии возможно разделение суточной дозы ИПП на два приема (утренний и вечерний), присоединение к терапии других лекарственных препаратов, применяемых при ГЭРБ.

На любом этапе лечения до принятия решения об изменении дозы ИПП, о выборе ИПП с другим международным непатентованным названием или о присоединении к терапии иного лекарственного препарата следует проверять комплаентность пациента, время приема препарата и по возможности уточнять информацию о приобретенном ИПП.

³ Эндоскопический контроль проводится:

- во время первичного консультирования при наличии типичных симптомов ГЭРБ;
- при подозрении на атипичные симптомы ГЭРБ (хронический кашель, бронхоспазм, рецидивирующие фарингит и ларингит, поражение зубной эмали, подглоточный стеноз, ощущение кома в гортань, боли в грудной клетке, возникновение симптомов ГЭРБ в возрасте старше 50 лет);
- при появлении тревожных симптомов на любом этапе лечения ГЭРБ (дисфагия, одынофагия, анорексия, желудочно-кишечное кровотечение, железодефицитная анемия, необъяснимое значительное снижение массы тела, раннее насыщение, рецидивирующая рвота);
- через 12–16 нед. лечения среднетяжелого и тяжелого рефлюкс-эзофагита;

- при частично сохраняющихся симптомах или при отсутствии ответа на применение в течение 8 нед. двойных суточных доз ИПП;
- как часть диагностических мероприятий перед оперативным лечением.

⁴ Терапия по требованию заключается в применении стандартных или половинных доз ИПП 1 раз в день (или при необходимости блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов 2 раза в день), начало и продолжительность которого избирается самим пациентом, исходя из наличия и интенсивности беспокоящих его симптомов ГЭРБ.

⁵ Интермиттирующая терапия заключается в использовании препаратов в рекомендованных стандартных суточных дозах в течение определенного времени (по крайней мере 2–4 нед.) каждый раз, когда возникают симптомы ГЭРБ. Для интермиттирующей терапии используются ИПП. При необходимости возможна интермиттирующая терапия блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов.

⁶ Поддерживающая терапия (ПТ) заключается в непрерывном после заживления эрозий применении ИПП в течение продолжительного времени в суточных дозах (половинных, стандартных или двойных), достаточных для контроля симптомов ГЭРБ. Продолжительность ПТ после заживления эрозий должна составлять как минимум 16–24 нед. При длительной ПТ периодически проводится оценка возможности снижения применяемых доз ИПП. ПТ блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов невозможна из-за быстрого развития тахифилаксии.

⁷ Оценка комплаентности, выраженная в процентах, рассчитанная как отношение количества принятых рисетов или капсул препарата к количеству, которое пациент должен был принять за это время, вряд ли возможна. Однако тщательный опрос больного позволит врачу составить мнение о том, в точности ли придерживается больной его рекомендаций по частоте приема препарата в назначенных дозах или нет, – эти сведения необходимы для решения вопроса, следует ли внести изменения в схему лечения, или новые рекомендации также окажутся бессмысленными.

⁸ Расспрос о времени приема препарата необходим, т. к. большинство ИПП следует принимать за 30 мин до еды, чтобы время достижения максимальной концентрации препарата совпало с временем активации (встраивания в мембрану секреторных канальцев париетальных клеток) наибольшего количества протонных помп.

⁹ Взаимозаменяемость ИПП. Взаимозаменяемость воспроизведенных препаратов (дженериков) референтному (оригинальному) или при отсутствии оригинального первого зарегистрированному (в стране) определяется, согласно действующему законодательству, на основании:

- эквивалентности качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций;
- эквивалентности лекарственной формы;
- эквивалентности или сопоставимости состава вспомогательных веществ;

- идентичности способа введения и применения;
- отсутствия клинически значимых различий при проведении исследования биозаменяемости лекарственного препарата или – в случае невозможности проведения исследования биозаменяемости – отсутствия клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности лекарственного препарата при проведении исследования терапевтической эквивалентности;
- соответствия производителя лекарственного средства требованиям правил надлежащей производственной практики (ст. 27.1 «Порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» федерального закона от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в ред. Федерального закона от 27.12.2019 №475-ФЗ).

¹⁰ Изучение генетически обусловленной скорости метаболизма предполагает проведение фармакогенетического исследования: необходим анализ аллельных вариантов гена CYP2C19 и их состояния – гомо- или гетерозиготного.

¹¹ Добавляемые препараты: антациды, альгинаты, антагонисты гистаминовых H_2 -рецепторов, прокинетики, сульфат. Для баклофена, доказано уменьшающего количество переходящих релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, ГЭРБ отсутствует среди показаний согласно инструкции по медицинскому применению, так же как и для трициклических антидепрессантов и ингибиторов обратного захвата серотонина, эффективных при адекватной блокаде кислотопродукции, но при сохраняющихся симптомах ГЭРБ.

¹² Исключение альтернативного диагноза: функциональной изжоги, ахалазии кардии, диффузного эзофагоспазма, инфекционных, токсических повреждений пищевода и т. д.

¹³ Пищевод Барретта диагностируется при наличии макроскопических (эндоскопических) и микроскопических признаков и вариантов данной патологии.

¹⁴ Решение вопроса об оперативном вмешательстве проводится, в частности, у наиболее вероятных на него кандидатов, у которых:

- большая грыжа ПОД;
 - в анамнезе тяжелая НЛР на препарат;
 - низкая комплаентность;
 - желание пациента прекратить хроническую медикаментозную терапию или отказ от нее;
 - низкие значения внутрижелудочного pH на фоне применения максимальных доз ИПП;
 - корреляция симптомов ГЭРБ с некислыми рефлюксами на фоне приема максимальных доз ИПП.
- Все больные ГЭРБ должны находиться под активным диспансерным наблюдением с контрольными обследованиями, которое проводят не реже 1 раза в год. При возникновении осложнений таких пациентов необходимо обследовать 2 раза в год, в т. ч. с проведением эндоскопического и морфологического исследования.

паратом для купирования симптомов, для лечения эрозий и поддержания ремиссии является препарат Панум®, доказавший свою эффективность у пациентов с разной степенью рефлюкс-эзофагита. Наличие лекарственных форм для рецептурного и безрецептурного отпуска позволяет обеспечить комфортное и бес-

препятственное приобретение препарата пациентами и исключить избыточную нагрузку на систему здравоохранения.



Поступила / Received 02.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.07.2020
Принята в печать / Accepted 31.07.2020

Список литературы

1. Ruffin J.M., Texter E.C. Jr., Carter D.D., Baylin G.J. Role of Anticholinergic Drugs in Treatment of Peptic Ulcer. *JAMA*. 1953;153(13):1159–1161. doi: 10.1001/jama.1953.02940300017005.
2. Einsel I.H., Lloyd A.W., Myers V.C. Aluminum hydroxide in the treatment of peptic ulcer. *Am J Dig Dis*. 1934;1:513–516. doi: 10.1007/bf02998966.
3. Кукес В.Г., Стародубцева А.К., Ших Е.В. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 880 с. doi: 10.33029/9704-5279-0-KFF-2020-1-880.
4. Gupta H.P., Saini K., Dhingra P., Pandey R. Study of Acid Catalyzed Reactions of Proton Pump Inhibitors at D.M.E. *Portugaliae Electrochimica Acta*. 2008;26(5):433–448. Available at: http://www.peacta.org/articles_upload/PEA_26_5_433_448.pdf.
5. Berthelette K.D., Swann T., Fountain K.J. *Forced Degradation Analysis of Omeprazole Using CORTECS 2.7 µm Columns*. Waters; 2014. 5 p. Available at: https://www.waters.com/waters/library.htm?cid=511436&lid=134806927&locale=ru_RU.
6. Roche V.F. Teachers' topics. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. *Am J Pharm Educ*. 2006;70(5):101. doi: 10.5688/aj7005101.
7. Ших Е.В. (ред.). *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические проявления, медикаментозная терапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 160 с.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/513/344>.
9. Sandhu D.S., Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*. 2018;12(1):7–16. doi: 10.5009/gnl16615.
10. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., Oshima T., Manabe N., Fujiwara Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51:751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.
11. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., Bodini G., Della Coletta M., Frazzoni M. et al. A Review of Pharmacotherapy for Treating Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1333–1343. doi: 10.1080/14656566.2017.1361407.
12. Gyawali C.P., Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):302–318. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.049.
13. Vaezi M.F., Pandolfino J.E., Vela M.F., Shaheen N.J. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1162–1172. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.021.
14. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
15. Машарова А.А., Янова О.Б., Валитова Э.Р., Ким В.А., Зеленикин С.А. Эффективность препарата Панум (пантопрозол) в лечении больных ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;4(81):81–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22663368>.
16. Минущкин О.Н., Масловский Л.В., Логинов В.А., Осин В.А., Майорова Е.М. Опыт применения препарата Панум (пантопрозол) при лечении эрозивного и неэрозивного эзофагита. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2010;6(28):28–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21836947>.

References

1. Ruffin J.M., Texter E.C. Jr., Carter D.D., Baylin G.J. Role of Anticholinergic Drugs in Treatment of Peptic Ulcer. *JAMA*. 1953;153(13):1159–1161. doi: 10.1001/jama.1953.02940300017005.
2. Einsel I.H., Lloyd A.W., Myers V.C. Aluminum hydroxide in the treatment of peptic ulcer. *Am J Dig Dis*. 1934;1:513–516. doi: 10.1007/bf02998966.
3. Kukes V.G., Starodubtsev A.K., Shykh Ye.V. (eds.). *Clinical pharmacology pharmacotherapy*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 880 p. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-5279-0-KFF-2020-1-880.
4. Gupta H.P., Saini K., Dhingra P., Pandey R. Study of Acid Catalyzed Reactions of Proton Pump Inhibitors at D.M.E. *Portugaliae Electrochimica Acta*. 2008;26(5):433–448. Available at: http://www.peacta.org/articles_upload/PEA_26_5_433_448.pdf.
5. Berthelette K.D., Swann T., Fountain K.J. *Forced Degradation Analysis of Omeprazole Using CORTECS 2.7 µm Columns*. Waters; 2014. 5 p. Available at: https://www.waters.com/waters/library.htm?cid=511436&lid=134806927&locale=ru_RU.
6. Roche V.F. Teachers' topics. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. *Am J Pharm Educ*. 2006;70(5):101. doi: 10.5688/aj7005101.
7. Shykh E.V. (ed.). *Gastroesophageal reflux disease: clinical manifestations, drug therapy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 160 p. (In Russ.)
8. Iвашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/513/344>.
9. Sandhu D.S., Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*. 2018;12(1):7–16. doi: 10.5009/gnl16615.
10. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., Oshima T., Manabe N., Fujiwara Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51:751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.
11. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., Bodini G., Della Coletta M., Frazzoni M. et al. A Review of Pharmacotherapy for Treating Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1333–1343. doi: 10.1080/14656566.2017.1361407.
12. Gyawali C.P., Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):302–318. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.049.
13. Vaezi M.F., Pandolfino J.E., Vela M.F., Shaheen N.J. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1162–1172. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.021.
14. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
15. Masharova A.A., Yanova O.B., Valitova E.R., Kim V.A., Zelenikin S.A. Panum (pantoprazole) effectiveness in the treatment of patients with GERD. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2011;4(81):81–85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22663368>.
16. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Loginov V.A., Osin V.A., Mayorova E.M. Experience of using Panum (pantoprazole) in the treatment of erosive and non-erosive reflux disease. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya = Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2010;6(28):28–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21836947>.

Информация об авторах:

Стародубцев Алексей Константинович, 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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Кургузова Дарья Олеговна, ассистент 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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Демченкова Елена Юрьевна, к.фарм.н., старший 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; ассистент 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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vndrozdvov@yandex.ru

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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Information about the authors:

Alexey K. Starodubtsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Daria O. Kurguzova, Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Elena Yu. Demchenkova, PhD (Pharm.), Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; senior scientist in Federal State Budgetary Institution "Scientific Center of Expertise of Medical Devices" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vndrozdvov@yandex.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chief of scientist officer in Federal State Budgetary Institution "Scientific Center of Expertise of Medical Devices" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии

С.Н. Мехтиев^{1,2}, e-mail: sabirm@mail.ruО.А. Мехтиева^{1,2}, e-mail: olgam-pantera@mail.ruЗ.М. Ибрагимова², e-mail: ziya.valdman@gmail.com¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8² Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16

Резюме

Введение. Статистические данные свидетельствуют о частом сочетании функциональных билиарных расстройств с неалкогольной жировой болезнью печени.

Цель. Изучить эффективность и безопасность препарата Фосфоглив® УРСО у пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря, билиарным сладжем в сочетании с жировым гепатозом в сравнении с группой, получавшей монотерапию препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Материалы и методы. В исследование вошло 30 пациентов с диагнозом «функциональное расстройство желчного пузыря, билиарный сладж в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени». Пациенты основной группы получали монотерапию препаратом Фосфоглив® УРСО. Группа сравнения получала монотерапию УДХК. По завершении трехмесячной терапии была проведена оценка динамики клинических симптомов, лабораторных показателей, ультразвуковых параметров.

Результаты. Положительная динамика клинических проявлений функциональных расстройств желчного пузыря, а также параметров холестатического синдрома и уровня билирубина наблюдалась в обеих группах. В группе Фосфоглив® УРСО регистрировалось достоверное уменьшение показателей синдрома цитолиза, выявлена достоверная разница в отношении повышения уровня ЛПВП и снижения коэффициента атерогенности в основной группе. При оценке ультразвуковых параметров желчного пузыря у пациентов 1-й группы выявлялось достоверное уменьшение толщины его стенки, обратное развитие билиарного сладжа, улучшение сократительной функции желчного пузыря в сравнении с группой монотерапии УДХК.

Выводы. Применение комбинированного препарата, содержащего глицирризиновую кислоту и УДХК (Фосфоглив® УРСО), может быть рекомендовано пациентам с функциональными расстройствами желчного пузыря, билиарным сладжем и неалкогольной жировой болезнью печени, учитывая его более выраженное антицитолическое действие, восстановление функциональных расстройств желчного пузыря и разрешение билиарного сладжа в сравнении с монотерапией УДХК.

Ключевые слова: функциональные расстройства, билиарный тракт, желчный пузырь, билиарный сладж, неалкогольная жировая болезнь печени, коморбидность, глицирризиновая кислота, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2020;(15):54–64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-54-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional gall-bladder disorders and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy

Sabir N. Mekhtiev^{1,2}, e-mail: sabirm@mail.ruOlga A. Mekhtieva^{1,2}, e-mail: olgam-pantera@mail.ruZinab M. Ibragimova², e-mail: ziya.valdman@gmail.com¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia² Gastroenterologicheskii Tsentri Ekspert, LLC; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

Abstract

Introduction. Statistical data indicate a frequent combination of functional biliary disorders with non-alcoholic fatty liver disease. **Aim.** To study the efficacy and safety of Phosphogliv® URSO in patients with functional disorders of the gall-bladder, biliary sludge in combination with fatty hepatosis in comparison with the group receiving monotherapy ursodeoxycholic acid (UDCA).

Materials and methods. The study included 30 patients with a diagnosis of functional gall-bladder disorder, biliary sludge in combination with non-alcoholic fatty liver disease. Patients of the main group received monotherapy with Phosphogliv® URSO. The comparison group received monotherapy UDCA. After three-month therapy, the dynamics of clinical symptoms, laboratory parameters, and ultrasound parameters were assessed.

Results. Positive dynamics of clinical manifestations of functional disorders of the gallbladder, as well as parameters of cholestatic syndrome and bilirubin level was observed in both groups. In patients taking Phosphogliv® URSO, a significant decrease in

cytolysis syndrome indicators was recorded, a significant difference was revealed in relation to an increase in HDL levels and a decrease in the atherogenic coefficient in the main group. When assessing the ultrasound parameters of the gall-bladder in patients of group 1, a significant decrease in the thickness of its wall, reverse development of biliary sludge, an improvement in the contractile function of the gall-bladder in comparison with the UDCA monotherapy group were revealed.

Conclusion. The use of a combined medicine containing glycyrrhizic acid and UDCA (Phosphogliv® URSO) can be recommended for patients with functional disorders of the gallbladder, biliary sludge and non-alcoholic fatty liver disease, given its more pronounced anticytolytic effect, restoration of functional disorders of the gallbladder and resolution of biliary sludge in comparison with monotherapy UDCA.

Keywords: functional disorders, biliary tract, gallbladder, biliary sludge, non-alcoholic fatty liver disease, comorbidity, glycyrrhizic acid, ursodeoxycholic acid

For citation: Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M. Functional gall-bladder disorders and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):54–64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-54-64.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день врачам-специалистам хорошо известно о большой распространенности функциональных билиарных расстройств (ФБР) и их частом сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) среди пациентов гастроэнтерологического профиля, в особенности при наличии у них проявлений метаболического синдрома. Билиарные нарушения выявляются у 10–15%, а НЖБП – у 25–30% населения Земли (в России – у 37,3%) [1–4]. При этом у подавляющего большинства пациентов с НЖБП имеются ФБР, в особенности функциональные расстройства желчного пузыря (ФРЖП): у 85–90%¹ [5, 6]. Нередко именно эта патология вызывает субъективные жалобы, ухудшает качество жизни и в итоге приводит пациента к врачу, в ходе обследования у которого впоследствии выявляется НЖБП. Кроме того, нарушения в работе билиарного тракта могут способствовать прогрессированию поражения печеночной ткани у пациента с НЖБП [7–9].

В этой связи весьма актуальным становится вопрос доступных алгоритмов своевременной клинической и лабораторно-инструментальной диагностики данной коморбидной патологии, а также подходов к ее терапии.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ФРЖП И НЖБП

Развитие ФРЖП у пациентов с НЖБП обуславливается многими общими факторами риска (табл. 1) [10–12].

Помимо этого, большую роль в развитии данной коморбидной патологии играет анатомическая близость и сходная физиологическая роль печени и желчного пузыря (ЖП) в регуляции липидного обмена и метаболизма желчных кислот. Неслучайно в последние годы внимание клиницистов серьезно акцентируется на том, что холецистэктомия у больных НЖБП может вызывать возрастание накопления жира в печени в 2,4 раза и усугублять в ней гистологические изменения [13, 14].

По мнению исследователей, центральное место в развитии сочетанной патологии в виде ФРЖП и НЖБП занимает инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, вследствие которой происходит подавление базальной и стимулированной холецистокинином (ХЦК) моторики ЖП [7, 15, 16]. Кроме этого, в формировании ФРЖП большое значение может иметь возникновение микролитиаза, т. к. в условиях ИР снижается синтез желчных кислот и повышается секреция холестерина в желчь, вызывая нарушение физико-химических свойств желчи [17, 18]. Дополнительно ряд авторов рассматривает роль

● Таблица 1. Факторы риска развития НЖБП и ФРЖП

● Table 1. Risk factors for the development of NAFLD and FGBDs

Факторы риска	НЖБП	ФРЖП
Наследственная предрасположенность	+	+
Пол	Женский	Женский
Возраст	Старше 45 лет	Старше 45 лет
Ожирение	+	+
Сахарный диабет 2-го типа	+	+
Дислипидемия	+	+
Питание с избытком животных жиров и углеводов	+	+
Быстрое похудение, длительное голодание или парентеральное питание	+	+
Гиподинамия	+	+
Курение	+	+
Стрессы	+	+
Сопутствующие заболевания:		
• дисбактериоз кишечника,	+	+
• заболевания илеоцекальной области	+	+
Прием лекарственных гепатотоксических препаратов (синтетические эстрогены, антагонисты кальция, амиодарон, глюкокортикоиды, метотрексат, делагил, фибраты, НПВС, парацетамол, цефтриаксон, тетрациклин)	+	+

¹ Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь; 2018. 43 с.

воспалительных изменений стенки ЖП, которые приводят к нарушениям чувствительности ЖП к регулирующим гормонам [19, 20]. При этом у большинства пациентов с НЖБП развивается увеличение концентрационно-депонирующей и замедление моторно-эвакуаторной функции ЖП. Лишь в 30% ФРЖП обусловлено его повышенной сократимостью и гипертонусом, которые могут быть связаны с выраженной ваготонией, а также воспалительными изменениями [19, 21, 22].

Необходимо отметить, что при нарушениях работы ЖП и оттока желчи развивается целый комплекс нарушений, усугубляющих патологию печени. Важнейшими из них являются:

- развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) вследствие снижения бактериостатического эффекта желчи и мальдигестии в двенадцатиперстной кишке;
- нарушение гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) желчных кислот вследствие неадекватного оттока желчи, преждевременной деконъюгации желчных кислот в двенадцатиперстной кишке и потери их с калом в условиях СИБР.

С другой стороны, при НЖБП в самой печени уже на стадии стеатоза происходит изменение спектра синтезируемых желчных кислот, снижение поглотительной функции гепатоцитов и пассажа желчи². Это усугубляет нарушения гидролиза липидов, являющихся субстратом для избыточного роста бактерий в тонкой кишке. Наличие СИБР, по данным многих авторов, обнаруживается у 50–58% пациентов с НЖБП, в особенности на стадии НАСГ [23–25].

Таким образом, при наличии ФРЖП и НЖБП очевиден факт взаимоотягощающего влияния данных заболеваний вследствие формирования порочных кругов (рис. 1).

² Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2018. 43 с.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФРЖП У ПАЦИЕНТОВ С НЖБП

Как упоминалось выше, клинические проявления именно ФРЖП у пациентов с НЖБП могут быть единственным поводом для обращения к врачу, т. к. сама НЖБП часто протекает бессимптомно. При этом у 70–85% пациентов ФРЖП протекает по гипотоническому типу, для которого характерны:

- *болевой синдром* – ноющая, иногда распирающая боль в правом подреберье, чувство тяжести в правом подреберье, уменьшающаяся после желчегонных средств;
- *синдром билиарной диспепсии* – горечь во рту, отрыжка воздухом или горьким, тошнота, неустойчивый стул в виде чередования запоров и диареи со стеатореей после жирной пищи, вздутие в животе;
- *синдром дуоденальной гипертензии* – вздутие и дискомфорт в правой половине эпигастриальной области, горечь во рту, тошнота и эпизодическая рвота с желчью;
- *синдром СИБР* – вздутие, дискомфорт в околопупочной области, эпизоды водянистой диареи;
- *астеновегетативный синдром* – раздражительность, повышенная утомляемость, головная боль, повышенная потливость.

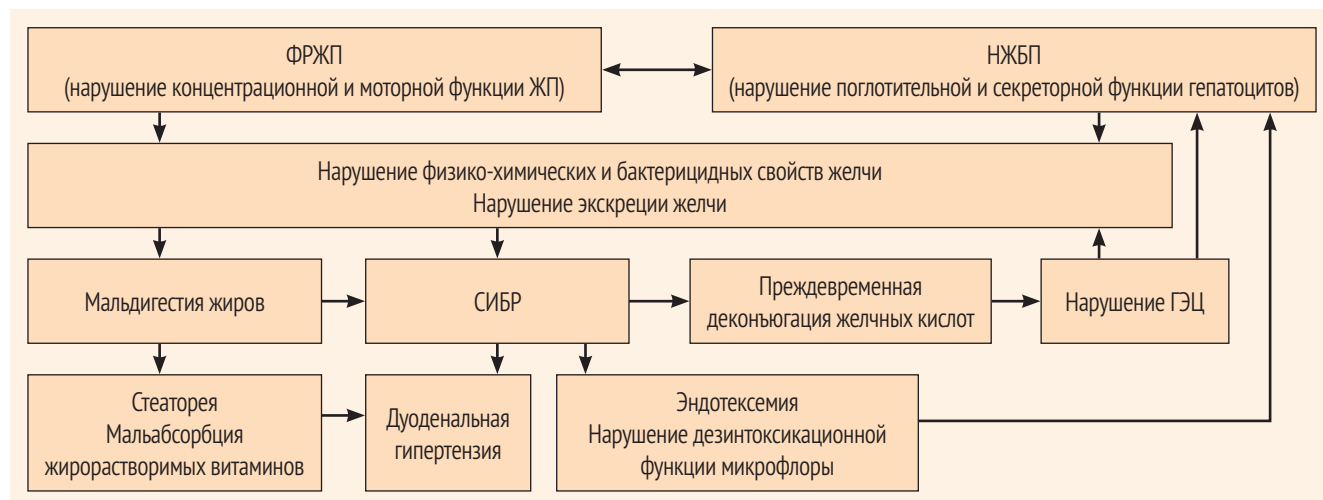
При установлении диагноза «ФРЖП» клиницисты на сегодняшний день ориентируются на критерии, предложенные Римским консенсусом в 2016 г. [26].

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФРЖП У БОЛЬНЫХ НЖБП

При диагностике ФРЖП у пациента с НЖБП важно учитывать не только клинические признаки, но и лабораторно-инструментальные параметры, которые дают возможность окончательно верифицировать данную нозологию, а также провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями (с холециститом, панкреатитом, эрозивно-язвенным поражением двенадцатиперстной кишки (ДПК), функциональным расстройством сфинктера Одди и др.).

● **Рисунок 1.** Патогенетические механизмы коморбидности при ФРЖП и НЖБП

● **Figure 1.** Pathogenetic mechanisms of comorbidity in FGDBs and NAFLD



План лабораторного обследования пациента с ФРЖП и НЖБП включает:

1. *Исключение активного воспалительного процесса в ЖП* (клинический анализ крови, С-реактивный белок).
2. *Дифференциальный диагноз с функциональными расстройствами сфинктера Одди (СО)* (при билиарном расстройстве СО возможно повышение АЛТ, АСТ, билирубина, а при панкреатическом расстройстве – повышение амилазы/липазы в течение 6 ч после болевого эпизода).
3. *Оценка функционального состояния печени* (биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин и его фракции, общий белок, альбумин. При возможности – проведение Фибро-теста).
4. *Оценка метаболического статуса пациента* (липидограмма, гликемия натощак, гликированный гемоглобин).
5. *Оценка выраженности синдромов мальдигестии и СИБР*: копрограмма, фекальная эластаза, посев кала на дисбактериоз (ориентировочный метод). Одним из более точных и относительно доступных методов диагностики СИБР в настоящее время следует признать водородный дыхательный тест с лактулозой.

План инструментального обследования пациента с ФРЖП и НЖБП

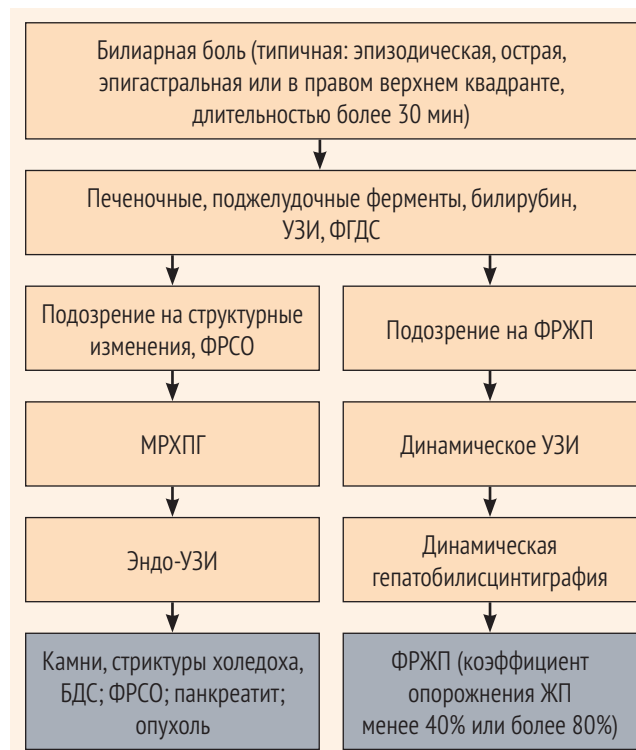
1. *Обязательные методы.* Согласно рекомендациям ведущих специалистов, к обязательным исследованиям при подозрении на ФРЖП относятся ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и стандартная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с осмотром области большого сосочка ДПК, позволяющие исключить органические изменения в ЖП, поджелудочной железе, ДПК и функциональные нарушения сфинктера Одди [27].
2. *Уточняющие методы.* Уточняющим методом диагностики ФРЖП является динамическое УЗИ с желчегонным завтраком (или УЗИ-холецистография). Этот наиболее доступный и неинвазивный метод дает возможность определить сократительную функцию ЖП, которая считается нормальной, если объем ЖП к 30–40 мин после приема желчегонного завтрака уменьшается на 1/2 от первоначального, а коэффициент опорожнения составляет 50–80%. Снижение данного показателя менее 40% свидетельствует о наличии гипомоторной дискинезии ЖП.
По результатам исследований состояния функции ЖП у пациентов с НЖБП методом динамической УЗИ-холецистографии нормальный тонус ЖП обнаруживается только у 11% больных, тогда как гипотонус – в 85% случаев, а гипертоническое состояние ЖП выявляется лишь у 3% больных³.
3. *Дополнительные (специальные) методы* используются только в спорных случаях, когда необходимо проведение дифференциальной диагностики с органической патологией билиарного тракта, холедохолитиазом, обструкцией или функциональным расстройством

сфинктера Одди. Наиболее эффективным неинвазивным методом диагностики в данном случае является магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) [28–30]. Если существует необходимость в дальнейшем уточнении диагноза, выполняется эндоскопическое УЗИ (эндо-УЗИ), которое является самым высокочувствительным методом обнаружения микрохоледохолитиаза с размерами конкрементов менее 3 мм, стриктур холедоха и других органических изменений панкреатобилиарной системы. С целью оценки состояния ГЭЦ, параметров накопления и выделения желчи используется динамическая гепатобилиарная скintiграфия (ДГБС), но данный метод выполняется только в специализированных учреждениях, и трактовка его результатов до настоящего времени является спорной. Тем не менее, по данным наших отечественных исследователей, применение ДГБС у больных НЖБП дало возможность обнаружить снижение поглотительной способности гепатоцитов на 43,2%, пассажа желчи из паренхимы печени в протоки – на 43,7%, увеличение концентрационно-депонирующей функции ЖП – на 21,1% и замедление моторно-эвакуаторной функции ЖП⁴.

Алгоритм диагностики ФРЖП у пациента с НЖБП в целом не зависит от характера поражения печени и представлен на рис. 2.

● **Рисунок 2.** Алгоритм верификации диагноза «ФРЖП» у пациента с НЖБП

● **Figure 2.** Algorithm for verifying the diagnosis of FGBD in a patient with NAFLD



³ Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь; 2018. 43 с.

⁴ Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь; 2018. 43 с.

Необходимо отметить, что все пациенты с ФРЖП и НЖБП нуждаются в дальнейшем динамическом наблюдении в связи с высоким риском развития у них ЖКБ и прогрессирования фиброзных изменений в печени.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ФРЖП У ПАЦИЕНТОВ С НЖБП

Лечение ФРЖБ у пациентов с НЖБП принципиально не отличается от терапии изолированной дискинезии ЖП, однако, учитывая факт взаимного отягощения при данной коморбидной патологии, довольно актуальным является более пристальное отношение к этим больным. Лечение у них должно быть направлено на устранение основных факторов риска, воздействие на общие звенья патогенеза, уменьшение воспалительного и фиброзного процессов в ткани печени [3, 7, 27].

Большое внимание должно быть уделено рациональному питанию, соответствующему диете №5 по М.И. Певзнеру, с исключением избыточного потребления простых углеводов, холестерина, жареного, прием пищи каждые 3 ч небольшими порциями. При дисфункции ЖП по гипотоническому типу пища должна быть с достаточным содержанием растительного жира (до 80 г/сут), рекомендуется употреблять яйца, морковь, тыкву, кабачки, зелень, отруби.

Немедикаментозный подход включает также достижение и поддержание нормального индекса массы тела, нормализацию психоэмоциональной сферы, физической активности, соблюдение режима труда и отдыха, борьбу с вредными привычками (курением и злоупотреблением алкоголем), исключение применения лекарственных препаратов, ухудшающих физико-химические свойства желчи и моторику ЖП (эстрогены, фибраты, цефтриаксон, амиодарон), а также гепатотоксичных средств (НПВС, антибиотиков тетрациклинового ряда и др.).

При проведении медикаментозной терапии пациента с ФРЖП и НЖБП рекомендуется использовать следующие подходы:

1. *Нормализация моторики ЖП* (селективные спазмолитики, холинергетики, прокинетики, растительные препараты комбинированного действия). Среди селективных спазмолитиков, применяемых для лечения ФРЖП, используются мебеверин, тримебутин, гиосцина бутилбромид и гимекромон [31–35].
2. *Гепатопротективная терапия*, направленная на улучшение поглотительной и секреторной функции гепатоцитов путем уменьшения воспалительных и фибротических процессов в ткани печени (глицирризиновая кислота (ГК), эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), урсодезоксихолевая кислота (УДХК), янтарная и альфа-липоевая кислоты, обладающие антиоксидантным потенциалом, адеметионин) [3, 36].
3. *Улучшение физико-химических свойств желчи и профилактика камнеобразования* (УДХК, экстракт из листьев артишока) [37–39]. Эффективным лекарственным средством, обладающим доказанным воздействием на реологию желчи, является УДХК, терапия которой общепризнанно рассматривается основой

базисного лечения всех пациентов с ФРЖП. На сегодняшний день известно, что УДХК обладает литолитическим и холеретическим действием, а также оказывает противовоспалительный эффект на эпителиальные и мышечные клетки ЖП и, вероятно, восстанавливает чувствительность гладкомышечных клеток ЖП к ХЦК. Являясь гидрофильной кислотой, препарат имеет терапевтический потенциал в виде уменьшения избытка холестерина в гладкомышечных клетках ЖП у пациентов с литогенной желчью.

4. *Коррекция ГЭЦ желчных кислот* (УДХК; лечение СИБР – кишечные антисептики (рифаксимин), симбиотики).
5. *Коррекция процессов пищеварения и всасывания в ДПК, купирование стеатореи и дуоденальной гипертензии* (ферменты, антациды, прокинетики, лечение СИБР).
6. *Коррекция психоэмоционального статуса*. Если у пациента с ФРЖБ и НЖБП имеют место нарушения психоэмоциональной сферы и стойкий болевой синдром вследствие невропатического компонента, терапия может быть усилена назначением седативных препаратов, при условии отсутствия тяжелой печеночно-клеточной недостаточности (амитриптилин 10–20 мг/сут, элениум, настойка валерьяны, пустырника).
7. *Противорецидивное лечение и вторичная профилактика*. Существенным дополнением медикаментозной терапии в фазу ремиссии является применение растительных препаратов комбинированного действия, оказывающих холеретическое, спазмолитическое, противовоспалительное и прокинетическое действие (бессмертник, кукурузные рыльца, мята, холосас, петрушка, гепабене, артишок, куркума, шиповник), а также минеральных вод без газа (эссентуки-4, арзни, боржоми, белинска киселка).

Если в ходе динамического наблюдения за пациентом с ФРЖП и НЖБП с коэффициентом опорожнения ЖП менее 35–30% на протяжении каждых 3 мес. в течение года у больного сохраняется упорный болевой синдром, резко ухудшающий трудоспособность и качество жизни, несмотря на все немедикаментозные и медикаментозные подходы, рассматривается вопрос о выполнении плановой холецистэктомии [26, 27, 40]. При этом облегчение симптомов после холецистэктомии регистрируется у 94% больных с низкой сократимостью ЖП и у 85% пациентов с нормальным коэффициентом опорожнения ЖП. Однако важно заметить, что в последующем у многих пациентов могут развиваться функциональные расстройства сфинктера Одди (более чем в 20% случаев) [27, 41, 42]. Но еще более неблагоприятным последствием холецистэктомии у больных НЖБП является усугубление нарушений липидного, углеводного и основного обменов, а также прогрессирования фиброзного процесса в ткани печени [7, 43]. Поэтому необходимо стремиться к максимальному сохранению ЖП у больных с НЖБП.

Перспективным в терапевтическом плане может быть одновременное воздействие на состояние желчи, воспалительный и фиброзный процессы в печени. В данном

аспекте весьма интересным представляется новый оригинальный двухкомпонентный гепатопротекторный препарат Фосфоглив® УРСО, имеющий в своем составе глицирризиновую кислоту и УДХК и обеспечивающий более эффективное воздействие на печень и ФРЖП, чем монопрепараты УДХК.

С целью изучения эффективности и безопасности препарата Фосфоглив® УРСО у пациентов с ФРЖП в сочетании с НЖБП было проведено пилотное исследование с оценкой динамики клинических симптомов заболевания, лабораторных показателей, а также ультразвуковых параметров, оценивающих состояние гепатобилиарной системы, в сравнении с группой больных, получавших монотерапию препаратом УДХК. В исследование вошло 30 человек с диагнозом «ФРЖП, билиарный сладж в виде эхо-неоднородной желчи в сочетании с жировой дегенерацией печени, подтвержденной методом УЗИ». Средний возраст пациентов составил $42,5 \pm 11,6$ года, соотношение м. : ж. = 12 : 18. У 33,7% обследуемых было выявлено ожирение, у 4,0% – сахарный диабет 2-го типа, у 22,3% – артериальная гипертензия, у 22,6% – наличие всех компонентов метаболического синдрома. Все пациенты находились на диете №5 (по Певзнеру). Больные исследуемой 1-й группы (n = 15) получали монотерапию препаратом Фосфоглив УРСО в дозе 3 капс/сут длительностью 3 мес. В 1 капсуле данного препарата содержится 35 мг глицирризиновой кислоты и 250 мг УДХК. Группа сравнения – 2-я группа (n = 15), сопоставимая по полу и возрасту, получала 3-месячную монотерапию УДХК в дозе 750 мг/сут (табл. 2).

● **Таблица 2.** Характеристика групп пациентов в зависимости от вида терапии

● **Table 2.** Characteristics of patient groups depending on the type of therapy

Характеристика	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 15)	p-критерий
Пол, м./ж.	7/8	6/9	НД
Возраст, лет	42,5	44,8	НД
ИМТ, кг/м ²	31,8	30,9	НД
ОТ, см	102,7	100,8	НД

НД – недостоверные различия.

Как следует из табл. 3, у пациентов исследуемой группы отмечался несколько больший ИМТ и ОТ, однако эти различия не были достоверными.

Оценка динамики клинических проявлений ФРЖП свидетельствовала об их регрессировании в обеих группах на фоне терапии. При этом значимых различий в динамике выявления билиарной боли и диспепсии у пациентов исследуемой группой и группы сравнения выявлено не было (табл. 3).

Наиболее интересной оказалась динамика показателей синдрома цитолиза у пациентов, принимающих препарат Фосфоглив® УРСО. Так, спустя 3 мес. терапии регистрировалось их достоверное уменьшение по сравнению

● **Таблица 3.** Динамика клинических проявлений ФРЖП у больных НЖБП на фоне терапии, n (%)

● **Table 3.** Dynamics of the clinical manifestations of FGBDs in patients with NAFLD during therapy, n (%)

Симптомы	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 15)	
	Старт терапии	Через 3 мес.	Старт терапии	Через 3 мес.
Билиарная боль	13 (86,6)	4 (26,6)*	12 (80,0)	3 (20,0)*
Билиарная диспепсия	11 (73,3)	3 (20,0)*	10 (66,6)	5 (33,3)*
Болезненность при пальпации в эпигастрии/правом подреберье	15 (100,0)	7 (46,6)*	14 (93,3)	8 (53,3)*

* Достоверность различий в группе на фоне терапии.

с группой больных, получающих монотерапию УДХК (табл. 4).

Параметры холестатического синдрома и уровень билирубина у обследуемых пациентов имели незначительные отклонения от референсных значений и в результате 3-месячной терапии снизились в обеих группах без достоверных различий (табл. 5).

Изменение показателей липидного спектра (общий холестерин, ЛПНП, ТГ) на фоне проводимой терапии

● **Таблица 4.** Динамика показателей синдрома цитолиза у больных ФРЖП и НЖБП на фоне терапии, M ± m

● **Table 4.** Dynamics of cytolysis syndrome indices in patients with FGBDs and NAFLD during therapy, M ± m

Показатели	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 15)		p-критерий
	В начале терапии	Через 3 мес.	В начале терапии	Через 3 мес.	
АЛТ, Ед/л	114,7 ± 46,7	36,4 ± 14,7*	118,3 ± 42,1	63,4 ± 22,8	<0,001
АСТ, Ед/л	76,2 ± 23,7	28,4 ± 12,3*	67,7 ± 20,2	48,2 ± 25,7	<0,001

* Достоверность различий в группе на фоне терапии.

● **Таблица 5.** Динамика показателей синдрома холестаза и билирубина у больных ФРЖП и НЖБП на фоне терапии, M ± m

● **Table 5.** Dynamics of cholestasis and bilirubin syndrome indices in patients with FGBDs and NAFLD during therapy, M ± m

Показатели	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 15)	
	В начале терапии	Через 3 мес.	В начале терапии	Через 3 мес.
ГГТП, Ед/л	149,6 ± 18,4	54,3 ± 6,2	138,2 ± 17,3	58,8 ± 7,7
ЩФ, Ед/л	125,2 ± 10,4	84,3 ± 5,2	119,7 ± 9,9	85,7 ± 8,4
Общий билирубин, мкмоль/л	19,4 ± 4,4	15,4 ± 3,2	18,2 ± 1,9	16,6 ± 1,2
Непрямой билирубин, мкмоль/л	12,6 ± 3,4	11,6 ± 3,2	13,9 ± 3,3	13,0 ± 3,2
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,2 ± 1,1	4,7 ± 0,9	5,8 ± 1,2	4,7 ± 1,0

также имело тенденцию к снижению в обеих группах. При этом была выявлена достоверная разница в отношении повышения уровня ЛПВП и снижения коэффициента атерогенности в 1-й группе по сравнению с пациентами, находящимися на монотерапии УДХК (табл. 6).

● **Таблица 6.** Динамика показателей липидограммы у больных ФРЖП и НЖБП на фоне терапии, $M \pm m$

● **Table 6.** Dynamics of lipid profile indicators in patients with FGBDs and NAFLD during therapy, $M \pm m$

Показатели	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 15)		p-критерий
	В начале терапии	Через 3 мес.	В начале терапии	Через 3 мес.	
Холестерол общий, ммоль/л	6,5 ± 1,4	5,6 ± 1,2	6,2 ± 1,3	5,8 ± 1,7	НД
ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 1,4	3,2 ± 1,2	4,7 ± 1,7	3,6 ± 1,4	НД
ЛПВП, ммоль/л	0,8 ± 0,2	1,2 ± 0,2*	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	3,6 ± 1,4	2,8 ± 1,2	3,2 ± 0,9	3,4 ± 0,7	НД
Коэффициент атерогенности	6,1 ± 1,4	3,7 ± 1,2*	5,8 ± 1,3	5,4 ± 0,4	<0,001

* Достоверность различий между группами на фоне терапии.

При оценке ультразвуковых параметров ЖП в обеих группах пациентов на фоне терапии наблюдалась положительная динамика. При этом у пациентов 1-й группы выявлялось достоверное уменьшение толщины стенки ЖП, обратное развитие билиарного сладжа, улучшение сократительной функции ЖП в виде увеличения ФВ (по данным динамического УЗИ после пробного завтрака) по сравнению со 2-й группой. Данный результат, вероятно, связан с улучшением функционального состояния гепатоцитов и восстановлением нормального желчеотделения на фоне лечения комбинированным препаратом Фосфоглив® УРСО (табл. 7).

Следует отметить, что на фоне терапии препаратом Фосфоглив® УРСО лишь у одного пациента отмечалось появление горечи во рту и у одного больного – умеренное повышение артериального давления. Среди пациентов группы сравнения у одного человека наблюдалась диарея и у двоих – горечь во рту. Все пациенты закончили курс терапии и не вышли из исследования.

Таким образом, применение комбинированного лекарственного средства, содержащего глицирризиновую кислоту и УДХК (Фосфоглив® УРСО), может быть рекомендовано пациентам с сочетанной патологией в виде ФРЖП, билиарного сладжа и НЖБП, учитывая его плейотропный эффект в виде более выраженного, в сравнении с монотерапией УДХК, антицитолизического действия, восстановления ФВЖП и разрешения билиарного сладжа. Препарат показал хорошую переносимость и минимальное количество побочных эффектов. Выявленные в исследовании факты открывают широкие

● **Таблица 7.** Динамика ультрасонографических показателей у больных ФРЖП и НЖБП на фоне терапии

● **Table 7.** Dynamics of ultrasonographic findings in patients with FGBDs and NAFLD during therapy

Показатели	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 15)		p-критерий
	В начале терапии	Через 3 мес.	В начале терапии	Через 3 мес.	
Толщина стенки ЖП, см	1,48 ± 0,7	1,12 ± 0,8*	1,39 ± 0,5	1,29 ± 0,7	<0,001
Объем ЖП натощак, мл	36,3 ± 2,8	21,7 ± 2,2	29,4 ± 3,6	25,7 ± 1,9	НД
Постпрандальный объем ЖП, мл	17,8 ± 3,1	11,4 ± 3,2	19,8 ± 2,9	16,4 ± 1,3	НД
ФВ ЖП, %	36,2 ± 9,4	45,3 ± 8,8*	37,4 ± 9,2	39,8 ± 8,6	<0,001
Наличие билиарного сладжа, n (%)	15 (100,0)	4 (26,6)*	15 (100,0)	7 (46,6)	<0,001

* Достоверность различий между группами на фоне терапии.

перспективы для дальнейшего изучения его эффективности в более масштабных исследованиях.

С учетом существующих подходов лечения ФРЖП и НЖБП, а также собственного клинического опыта предлагается схема наблюдения, лечения и профилактики ФРЖП у пациента с НЖБП на амбулаторном этапе (табл. 8).

Кроме мультивекторного воздействия на ключевые звенья патогенеза, схема терапии ФРЖП у пациента с НЖБП подразумевает этапность лечебных мероприятий в целях избежания полипрагмазии, индивидуализированный подход динамического наблюдения за пациентом, что в перспективе поможет замедлить или избежать прогрессирование билиарной патологии (развитие холестероза ЖП, ЖКБ), а также НЖБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. ФРЖП является распространенной коморбидной патологией у пациентов с НЖБП (у 85–90% больных) и часто обуславливает первую клиническую симптоматику у лиц с патологией печени. Поэтому целесообразным выглядит обследование всех пациентов с гипотонической формой ФРЖП на НЖБП.
2. ФРЖП и НЖБП имеют многие общие факторы риска и патогенетические механизмы, связанные с формированием метаболического синдрома и приводящие к нарушениям ГЭЦ желчных кислот и развитию СИБР в тонкой кишке, а также, как следствие, факту взаимного отягощения.
3. Наиболее часто ФРЖП у больных НЖБП протекает по гипотоническому типу (в 70–85% случаев), предрасполагая к развитию билиарного сладжа, холестероза ЖП и ЖКБ. При этом наличие ФРЖП может способствовать прогрессированию НЖБП.

● **Таблица 8.** Рабочая схема амбулаторного наблюдения, лечения и профилактики ФРЖП у пациента с НЖБП
 ● **Table 8.** Working regimen for outpatient observation, treatment and prevention of FGBD in a patient with NAFLD

Лечение обострения ФРЖП	Диагностические мероприятия
Диета №5, дробное питание не менее 5 раз в день, исключая жирное, жареное, острое, копченое, алкоголь. Включает продукты, способствующие желчеоттоку (овсянка, греча, творог, нежирные сорта рыбы и др.), естественные пребиотики 1-й этап – коррекция моторики ЖП и дуоденальной гипертензии: - Эукинетик (гимекромон 200 мг за 30 мин до еды 3 раза в день – при гипомоторном типе; мебеверин 200 мг за 20–30 мин до завтрака и до ужина – при гипермоторном типе – 4–8 нед.) - Фермент (панкреатин по 10000 ЕД 3 раза в день во время еды – 4 нед., затем 1 раз в день в максимальный прием пищи) - Антацид 3–4 раза в день через 30 мин после еды и на ночь – 2 нед. 2-й этап – коррекция СИБР: - Пребиотик – 4 нед. - Пробиотик – 4 нед. - Деконтаминация тонкой кишки (при избыточном росте условно-патогенной флоры) 3-й этап – нормализация реологических свойств желчи, купирование воспаления и профилактика фиброза в печени: - Фосфоглив® УРСО по 1 капс. Х 3 р.д. после еды в течение 3–6 мес.	В течение 2 нед.: 1. Клинический анализ крови. 2. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, амилаза, С-реактивный белок, глюкоза). 3. Копрограмма. 4. Анализ кала на эластазу-1 (при подозрении на внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы). 5. Посев кала на дисбактериоз, предпочтительнее водородный дыхательный тест (при подозрении на СИБР). 6. УЗИ брюшной полости. 7. ФГДС. 8. По показаниям (при синдроме холестаза, для исключения органической патологии) – МРХПГ, эндо-УЗИ
Противорецидивное лечение ФРЖП и лечение НЖБП	Диагностические мероприятия
Диета №5/«Средиземноморская»*; гидрохолеретики (щелочные минеральные воды: боржоми, ессентуки-4, -17, арзни, белинска киселка по ½–1 стакану без газа комнатной температуры за 30 мин до еды 3 раза в день. Курс 1 мес. 2–3 раза в год) Режим: физические нагрузки не менее 30–40 мин в день 3 раза в неделю (предпочтительно аэробные, наиболее приемлемые и комфортные для самого пациента), ходьба не менее 10 тыс. шагов в день или не менее 30 мин 5 раз в неделю Курсы гепатопротективной терапии (Фосфоглив® УРСО) по 1 капсуле 3 раза в сутки 1–3 мес. 2 раза в год Курсы симбиотиков/метабиотиков 2 раза в год Курсы фитотерапии растительными препаратами комбинированного действия: при гипотонии ЖП и отсутствии холелитиаза – беззондовые тюбажи (с отваром шиповника, кукурузными рыльцами, минеральной водой) 1 раз в неделю Коррекция факторов риска (дислипидемии, нарушений углеводного обмена): статины, метформин – по показаниям	Контроль 1 раз в 3 мес.: 1. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, амилаза, липидограмма, общий белок, альбумин, С-реактивный белок, глюкоза, НвА1с). 2. Клинический анализ крови – по показаниям. 3. Копрограмма – по показаниям. Контроль 1 раз в 6 мес.: 1. УЗИ брюшной полости/динамическое УЗИ с желчегонным завтраком. 2. Посев кала на дисбактериоз/водородный дыхательный тест – по показаниям. Контроль 1 раз в 12 мес.: 1. Фиброэластография печени или ФиброМакс-тест. 2. УЗИ органов брюшной полости. 3. ФГДС – по показаниям
Хирургическое лечение (лапароскопическая холецистэктомия)	Диагностические мероприятия
По возможности максимально отсроченно, учитывая оптимальную стратегию сохранения ЖП у пациента с НЖБП. Только по строгим показаниям: при отсутствии эффекта терапии ФРЖП в течение более года, резком нарушении качества жизни и трудоспособности, выявлении стойкого снижения коэффициента опорожнения ЖП менее 35–30%	1. Клинический анализ крови. 2. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, амилаза, С-реактивный белок, глюкоза). 3. Коагулограмма. 4. УЗИ брюшной полости/динамическое УЗИ. 5. ФГДС. 6. По показаниям (при синдроме холестаза, для исключения органической патологии) – МРХПГ, эндо-УЗИ

* Диета содержит не более 1500–2000 ккал/сут и в совокупности с режимом физических нагрузок направлена на безопасное снижение массы тела – до 1,5 кг/нед. «Средиземноморская диета»: оливковое масло первого холодного отжима как основной источник жира, овощи и фрукты (красный лук, брокколи, цветная капуста, тимьян, яблоки, цитрусовые), цельные зерна (рожь, киноа), рыба (лосось, тунец, скумбрия) и морепродукты [44].

4. Для верификации ФРЖП у пациентов с НЖБП используются клинические критерии (Римский консенсус IV 2016 г., Клинические рекомендации РГА 2018 г.), а также уточняющие методики – УЗИ брюшной полости, УЗИ-холецистография и ГБСГ. Для дифференциальной диагностики и исключения органической патологии наиболее информативны ФГДС, МРХПГ и эндо-УЗИ.
5. Все пациенты с ФРЖП и НЖБП нуждаются в динамическом наблюдении 1 раз в 3 мес. в течение 1 года, затем 1 раз в 6–12 мес.
6. Основными направлениями терапии пациентов с ФРЖП и НЖБП является соблюдение диетических рекомендаций и режима физических нагрузок, этапное использование лекарственной терапии. Перспективным препаратом комбинированного действия, содержащим глицирризиновую кислоту и УДХК в качестве активных компонентов, является Фосфоглив® УРСО.



Поступила / Received 10.09.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2020
 Принята в печать / Accepted 30.09.2020

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Палгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;(6):31–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462>.
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(Suppl. 1):47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59(3):1174–1197. doi: 10.1002/hep.26717.
- Jaruvongvanich V., Sanguankee A., Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2389–2396. doi: 10.1007/s10620-016-4125-2.
- Бугаев А.О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):17–23. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23.
- Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M., Miele L., Bertelli C., Bellia A. et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2012;7(7):e41183. doi: 10.1371/journal.pone.0041183.
- Liew P.L., Lee W.J., Wang W., Lee Y.C., Chen W.Y., Fang C.L., Huang M.T. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. *Obes Surg*. 2008;18(7):847–853. doi: 10.1007/s11695-007-9355-0.
- Loria P., Lonardo A., Lombardini S., Carulli L., Verrone A., Ganazzi D. et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(8):1176–1184. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x.
- Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sanchez-Lara K., Ponciano-Rodríguez G., Baptista H. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1653–1657. doi: 10.3748/wjg.v11.i11.1653.
- Yener O., Aksoy F., Demir M., Özçelik A., Erengül C. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Türk J Gastroenterol*. 2010;21(4):411–415. doi: 10.4318/tjg.2010.0128.
- Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):959–961. doi: 10.1038/ajg.2013.84.
- Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):952–958. doi: 10.1038/ajg.2013.70.
- Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008;14:778–782. doi: 10.1038/nm1785.
- Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4215–4220. doi: 10.3748/wjg.v18.i31.4215.
- Bonfrate L., Wang D.Q., Garruti G., Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):623–635. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.013.
- Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(7):594–598. doi: 10.1097/MCG.0000000000000202.
- Alcon S., Morales S., Camello P.J., Pozo M.J. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(7):1157–1167. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01259-5.
- Pozo M.J., Camello P.J., Mawe G.M. Chemical mediators of gallbladder dysmotility. *Curr Med Chem*. 2004;11(13):1801–1812. doi: 10.2174/0929867043364955.
- Amaral J., Xiao Z.L., Chen Q., Yu P., Biancani P., Behar J. Gallbladder muscle dysfunction in patients with chronic acalculous disease. *Gastroenterology*. 2001;120(2):506–511. doi: 10.1053/gast.2001.21190.
- Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P., Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1679–1694.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.055.
- Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной эндотоксемии на течение неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;153(5): 24–31. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/607>.
- Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микрофлоры в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. *РМЖ*. 2016;(11):713–720. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Roly_kishechnoy_mikrobioty_v_razvitiy_zabolevaniy_pecheni_i_ghechevyvodyaschih_putey/.
- Alisi A., Ceccarelli S., Panera N., Nobili V. Causative role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:132. doi: 10.3389/fcimb.2012.00132.
- Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. Режим доступа: http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2018/07/diskinezija_zhvp.pdf.
- Corwin M.T., Lamba R., McGahan J.P. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(4):993–998. doi: 10.1002/jmri.23816.
- DiBaise J.K., Richmond B.K., Ziessman H.A., Everson G.T., Fanelli R.D., Maurer A.H. et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Nucl Med*. 2012;37(1):63–70. doi: 10.1097/RLU.0b013e31823e26bb.
- Fidler J.L., Knudsen J.M., Collins D.A., McGee K.P., Lahr B., Thistle J.L., Topazian M. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(2):271–282. doi: 10.2214/AJR.12.9538.
- Ильченко А.А. *Болезни желчного пузыря и желчных путей*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 880 с.
- Лейшнер У. *Практическое руководство по заболеваниям желчных путей*. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001. 264 с.
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Левченко О.Б. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии. *РМЖ*. 2011;(28):1736–1741. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Disfunkciya_biliarnogo_trakta_ot_patogeneza_k_vyboru_optimalnoy_terapii/.
- Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000;(3):87–90.
- Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res*. 2001;27(5-6):223–231. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11951580/>.
- Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J., Harrison M.E., Jorgensen R., Angulo P. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):770–778. doi: 10.1002/hep.20092.
- Симаненков В.И., Саблин О.А., Лутаенко Е.А., Ильчишина Т.А. Возможности применения урсодоэсихоловой кислоты (препарата «Урдокса») при дискинезиях желчевыводящих путей. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010;(2-3):23–26. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP_2-3_2010_23-26_Simanenkov.pdf.
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Леденцова С.С., Маньяков А.В. Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):78–83. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27012583>.
- Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Wallis C., Simpson H. Artichoke leaf extract (Cynarascolymus) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*. 2008;15(9):668–675. doi: 10.1016/j.phymed.2008.03.001.

40. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S.L., Dudekula A., Olyae M., Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci.* 2014;59:2850–2863. doi: 10.1007/s10620-014-3342-9.
 41. Звягинцева Т.Д., Гринднева С.В. Механизмы развития и подходы к лечению дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии. *Гастроэнтерология.* 2014;2(52):77–81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21811592>.
 42. Behar J., Corazzari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Touoli J. Functional gall-bladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
 43. Лебедева О.В., Буеверов А.О., Буеворова Е.Л., Никитина Л.О. Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин. *Альманах клинической медицины.* 2017;45(5):384–391. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391.
 44. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(5):105–116. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116.
-
- ## References
1. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients of the Russian Federation: direct study results. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;6(3):31–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462>.
 2. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl. 1):47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
 3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
 4. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
 5. Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;59(3):1174–1197. doi: 10.1002/hep.26717.
 6. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2389–2396. doi: 10.1007/s10620-016-4125-2.
 7. Bueverov A.O. Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):17–23. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23.
 8. Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M., Miele L., Bertelli C., Bellia A. et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2012;7(7):e41183. doi: 10.1371/journal.pone.0041183.
 9. Liew P.L., Lee W.J., Wang W., Lee Y.C., Chen W.Y., Fang C.L., Huang M.T. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. *Obes Surg.* 2008;18(7):847–853. doi: 10.1007/s11695-007-9355-0.
 10. Loria P., Lonardo A., Lombardini S., Carulli L., Verrone A., Ganazzi D. et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(8):1176–1184. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x.
 11. Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sanchez-Lara K., Ponciano-Rodríguez G., Baptista H. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(11):1653–1657. doi: 10.3748/wjg.v11.i11.1653.
 12. Yener O., Aksoy F., Demir M., Özçelik A., Erengül C. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Türk J Gastroenterol.* 2010;21(4):411–415. doi: 10.4318/tjg.2010.0128.
 13. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):959–961. doi: 10.1038/ajg.2013.84.
 14. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):952–958. doi: 10.1038/ajg.2013.70.
 15. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14:778–782. doi: 10.1038/nm1785.
 16. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4215–4220. doi: 10.3748/wjg.v18.i31.4215.
 17. Bonfrate L., Wang D.Q., Garruti G., Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):623–635. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.013.
 18. Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *Journal of clinical gastroenterology.* 2015;49(7):594–598. doi: 10.1097/MCG.0000000000000202.
 19. Alcon S., Morales S., Camello P.J., Pozo M.J. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin. *Biochem Pharmacol.* 2002;64(7):1157–1167. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01259-5.
 20. Pozo M.J., Camello P.J., Mawe G.M. Chemical mediators of gallbladder dysmotility. *Curr Med Chem.* 2004;11(13):1801–1812. doi: 10.2174/0929867043364955.
 21. Amaral J., Xiao Z.L., Chen Q., Yu P., Biancani P., Behar J. Gallbladder muscle dysfunction in patients with chronic acalculous disease. *Gastroenterology.* 2001;120(2):506–511. doi: 10.1053/gast.2001.21190.
 22. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P., Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(7):1679–1694.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.055.
 23. Ardatskaya M.D., Garushyan G.V., Moysak R.P. Effect of small intestinal bacterial overgrowth and bacterial endotoxemia on the course of non-alcoholic fatty liver disease. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2018;153(5):24–31. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/607>.
 24. Kostyukovich O.I., Bylova N.A., Simbirtseva A.S. The role of gut microbiota in liver and biliary tract disease development. *RMZH = RMJ.* 2016;11(1):713–720. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Roly_kishechnoy_mikrobioty_v_razvitiy_zabolevaniy_pecheni_i_ghelechevyvodyaschiy_putey/.
 25. Alisi A., Ceccarelli S., Panera N., Nobili V. Causative role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:132. doi: 10.3389/fcimb.2012.00132.
 26. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
 27. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(3):63–80. (In Russ.) Available at: http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2018/07/diskinezija_zhvp.pdf.
 28. Corwin M.T., Lamba R., McGahan J.P. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(4):993–998. doi: 10.1002/jmri.23816.
 29. DiBaise J.K., Richmond B.K., Ziessman H.A., Everson G.T., Fanelli R.D., Maurer A.H. et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Nucl Med.* 2012;37(1):63–70. doi: 10.1097/RLU.0b013e31823e26bb.
 30. Fidler J.L., Knudsen J.M., Collins D.A., McGee K.P., Lahr B., Thistle J.L., Topazian M. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(2):W271–W282. doi: 10.2214/AJR.12.9538.
 31. Ilchenko A.A. *Gallbladder and biliary tract diseases.* 2nd ed. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2011. 880 p. (In Russ.)
 32. Leyshner U. *Practice guidelines for biliary tract diseases.* Moscow: GEOTAR-MED; 2001. 264 p. (In Russ.)
 33. Maev I.V., Vyuchnova E.S., Levchenko O.B. Biliary tract dysfunction: from pathogenesis to the choice of optimal therapy. *RMZH = RMJ.* 2011;28(1):1736–1741. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Disfunkciya_biliarnogo_trakta_ot_patogeneza_k_vyboru_optimalnoy_terapii/.

34. Nasonova S.V., Tsvetkova L.I. Odeston in the treatment of chronic gallbladder and biliary tract diseases. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2000;(3):87–90. (In Russ.)
35. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res*. 2001;27(5–6):223–231. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11951580/>.
36. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J., Harrison M.E., Jorgensen R., Angulo P. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):770–778. doi: 10.1002/hep.20092.
37. Simanenko V.I., Sablin O.A., Lutaenko E.A., Ilchishina T.A. Therapeutic potential of ursodeoxycholic acid (Urdoksa) in biliary dyskinesia. *Gastroehnterologiya Sankt-Peterburga = St Petersburg Gastroenterology*. 2010;(2–3):23–26. (In Russ.) Available at: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP_2-3_2010_23-26_Simanenkov.pdf/.
38. Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Ledentsova S.S., Manyakov A.V. Nonalcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(9):78–83. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27012583>.
39. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Wallis C., Simpson H. Artichoke leaf extract (*Cynarascolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*. 2008;15(9):668–675. doi: 10.1016/j.phymed.2008.03.001.
40. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S.L., Dudekula A., Olyae M., Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci*. 2014;59:2850–2863. doi: 10.1007/s10620-014-3342-9.
41. Zvyagintseva T.D., Gridnyova S.V. The mechanisms of development and approaches to the treatment of sphincter of oddi dysfunction after cholecystectomy. *Gastroehnterologiya = Gastroenterology*. 2014;2(52):77–81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21811592>.
42. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Touli J. Functional gall-bladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
43. Lebedeva O.V., Bueverov A.O., Bueverova E.L., Nikitina L.O. The influence of cholecystectomy at young age on the course of metabolic syndrome in women. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):384–391. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391.
44. Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Liver and nutrition. An optimal diet for non-alcoholic fatty liver disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):105–116. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116.

Информация об авторах:

Мехтиев Сабир Насрединович, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; председатель гепатосекции Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина; главный врач, ООО «Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; e-mail: sabirm@mail.ru

Мехтиева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; кардиолог, гастроэнтеролог, врач-терапевт, ООО «Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; e-mail: olgam-pantera@mail.ru

Ибрагимова Зинаб Магомедовна, врач-терапевт, гастроэнтеролог, врач ультразвуковой диагностики; ООО «Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; e-mail: ziya.valdman@gmail.com

Information about the authors:

Sabir N. Mekhtiev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chernorutsky Department of Hospital Therapy with Allergology and Immunology Modul and Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chairman of Hepatosection, Botkin St. Petersburg Society of Physicians; Chief Physician, Gastroenterologicheskii Tsentr Ekspert, LLC; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; e-mail: sabirm@mail.ru

Olga A. Mekhtieva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chernorutsky Department of Hospital Therapy with Allergology and Immunology Modul and Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Cardiologist, Gastroenterologist, General Practitioner, Gastroenterologicheskii Tsentr Ekspert, LLC; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; e-mail: olgam-pantera@mail.ru

Zinab M. Ibragimova, General Practitioner, Gastroenterologist, Ultrasonographer, Gastroenterologicheskii Tsentr Ekspert, LLC; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; e-mail: ziya.valdman@gmail.com

Возможности адеметионина в лечении больных алкогольной болезнью печени

Л.В. Масловский^{1,2}, e-mail: lemas3@yandex.ruМ.И. Буланова^{1,2}, e-mail: matilda19952008@yandex.ruО.Ф. Шапошникова², e-mail: shapka19591959@mail.ruО.Н. Минушкин^{1,2}, e-mail: omin3@yandex.ru¹ Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а² Городская клиническая больница №51; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

Резюме

Введение. Алкогольная болезнь печени (АБП) – наиболее часто встречающаяся патология печени, терминальной стадией которой является алкогольный цирроз печени (АЦП), занимающий первое место по распространенности и частоте летальных исходов у стационарных больных. В основе патогенеза алкогольной болезни печени лежат прямое повреждение мембраны гепатоцитов, оксидативный стресс, воспаление печеночной паренхимы с гиперпродукцией медиаторов воспаления, иммунные механизмы, фиброз печеночной паренхимы. S-аденозил-L-метионин (адеметионин) способен воздействовать на разные звенья патогенеза АБП. Одним из новых препаратов адеметионина является Самеликс (производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия).

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности препарата Самеликс у больных хронической алкогольной болезнью печени с синдромом холестаза на стационарном этапе лечения.

Материалы и методы. К исследованию были приняты 23 пациента (мужчин – 11, женщин – 12). Средний возраст составил $51,8 \pm 3,4$ лет. Длительность заболевания у остальных в среднем составляла $3,5 \pm 1,9$ года (от 0,5 до 8 лет). Всем больным проводилась дезинтоксикационная терапия, витаминотерапия, у пациентов с циррозом печени использовали верошпирон. В течение 10–12 дней проводилась терапия препаратом Самеликс: 800 мг/сут внутривенно капельно. Оценивали динамику биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, ЩФ); клинических проявлений; качества жизни по опроснику SF-36; побочные эффекты.

Выводы. Наблюдалось существенное уменьшение количества больных с кожным зудом, повышенной утомляемостью и депрессивным настроением, положительная динамика биохимических показателей в виде снижения АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, общего и прямого билирубина. Таким образом, проводимая терапия позволяет эффективно купировать симптомы у больных с алкогольной болезнью печени, приводя к улучшению по всем шкалам и суммарным показателям, – психологическому и физическому компоненту здоровья.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, стеатогепатит, цирроз печени, холестаз, адеметионин

Для цитирования: Масловский Л.В., Буланова М.И., Шапошникова О.Ф., Минушкин О.Н. Возможности адеметионина в лечении больных алкогольной болезнью печени. *Медицинский совет*. 2020;(15):66–70. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-66-70.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of ademetionine in treatment of patients with alcoholic liver disease

Leonid V. Maslovskiy^{1,2}, e-mail: lemas3@yandex.ruMariya I. Bulanova^{1,2}, e-mail: matilda19952008@yandex.ruOl'ga F. Shaposhnikova², e-mail: shapka19591959@mail.ruOleg N. Minushkin^{1,2}, e-mail: omin3@yandex.ru¹ Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia² City Clinical Hospital No. 51; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia

Abstract

Introduction. Alcoholic liver disease (ALD) is the most common liver disease, the terminal stage of which is alcoholic liver cirrhosis (ALC), which ranks first in terms of prevalence and frequency of lethal outcomes in hospital patients. The pathogenesis of alcoholic liver disease is based on direct damage to the hepatocyte membrane, oxidative stress, hepatic parenchyma inflammation with hyperproduction of inflammatory mediators, immune mechanisms, hepatic parenchyma fibrosis. S-adenosyl-L-methionine (ademetionine) is able to affect the different parts of the pathogenesis of ALD. One of the new ademetionine drugs is Samelix (manufacturer – Canonfarma Production JSC, Russia).

Aim of the study. Evaluation of Samelix efficacy and safety in patients with chronic alcoholic liver disease with cholestasis syndrome at the inpatient stage of treatment.

Materials and methods. 23 patients (men – 11, women – 12) were admitted to the study. The average age was 51.8 ± 3.4 years. Duration of the disease in the remaining patients averaged 3.5 ± 1.9 years (from 0.5 to 8 years). All patients received

detoxification therapy, vitamin therapy, and Verospiron was used in patients with liver cirrhosis. Within 10–12 days the therapy with Samelix was carried out: 800 mg/day intravenous drip. The dynamics of biochemical indices (ALT, AST, GGT, bilirubin, ALP); clinical manifestations; life quality according to the SF-36 questionnaire; side effects were assessed.

Conclusions. There was a significant reduction in the number of patients with skin itching, increased fatigue and depressed mood, positive dynamics of biochemical indicators in the form of a decrease in AST, ALT, alkaline phosphatase, GGT, total and direct bilirubin. Thus, the therapy allows to effectively reduce symptoms in patients with alcoholic liver disease, resulting in an improvement on all scales and summary indicators – psychological and physical component of health.

Keywords: alcoholic liver disease, steatohepatitis, liver cirrhosis, cholestasis, ademetonine

For citation: Maslovskiy L.V., Bulanova M.I., SHaposhnikova O.F., Minushkin O.N. Possibilities of ademetonine in treatment of patients with alcoholic liver disease. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2020;(15):66–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-66-70.

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

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольная болезнь печени (АБП) – наиболее часто встречающаяся патология печени как в Российской Федерации, так и за рубежом [1–3]. Алкогольный цирроз печени (АЦП) – терминальная стадия болезни, занимает первое место по распространенности и частоте летальных исходов у стационарных больных [4]. Согласно отечественным данным, больные ЦП составляют около 30% больных хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах, 40% из них – больные АЦП [5]. Результаты собственных исследований показали, что частота ЦП у больных гастроэнтерологического отделения составила 11%, при этом основным этиологическим фактором выступал алкоголь – 72,7% случаев [6].

Клинические проявления АБП зависят от формы, стадии и степени компенсации, наличия осложнений и варьируют от бессимптомных форм до печеночной комы и других угрожающих жизни состояний. Основные причины госпитализации таких пациентов: декомпенсация ЦП и острый алкогольный гепатит (ОАГ), в т. ч. и на фоне ЦП, после алкогольных эксцессов.

Лечение ОАГ определяется риском развития летального исхода, который оценивается с помощью прогностических моделей (индекс Меддрей, шкала Глазго ABIC, индекс Lille). При высоком риске летального исхода используют преднизолон или пентоксифиллин, при низком – рекомендуется полный отказ от алкоголя, нутритивная поддержка. Терапия АЦП в основном сводится к лечению его осложнений – отеков, асцита, кровотечений, печеночно-клеточной недостаточности, энцефалопатии, гипоальбуминемии и т. д.

В основе патогенеза алкогольной болезни печени лежит прямое повреждение мембраны гепатоцитов, оксидативный стресс, воспаление печеночной паренхимы с гиперпродукцией медиаторов воспаления, иммунные механизмы, фиброз печеночной паренхимы. S-аденозил-L-метионин (адеметионин) способен воздействовать на разные звенья патогенеза АБП. Адеметионин участвует в трех типах реакций: трансметилировании (синтез фосфатидилхолина для формирования фосфолипидного двойного слоя клеточной мембраны и повышение текучести мембран), транссульфурировании (синтез глутатиона, таурина – антиоксидантное и детоксицирующее действие) и

аминопропилировании (образование полиаминов – улучшение регенерации). Адеметионин проникает через гематоэнцефалический барьер, участвуя в формировании таких нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, как допамин, норадреналин, адреналин, серотонин, мелатонин и гистамин [7]. Эффективность терапии адеметионином разных форм АБП доказана в ряде исследований [8, 9]. Зарубежные рекомендации указывают на возможность лечения адеметионином только в рамках клинических испытаний [10], в то время как отечественные рекомендации допускают его применение при алкогольном стеатогепатите средней тяжести (при индексе Меддрей < 32) [11]. Постоянно растущий рынок дженериков адеметионина требует изучения их эффективности. Одним из новых препаратов адеметионина является Самеликс (производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия).

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности препарата Самеликс у больных хронической алкогольной болезнью печени с синдромом холестаза на стационарном этапе лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

К исследованию были приняты 23 пациента (мужчин – 11, женщин – 12). Средний возраст составил $51,8 \pm 3,4$ лет. Распределение больных в зависимости от тяжести заболевания представлено в *табл. 1*. У 6 пациентов с хроническим алкогольным стеатогепатитом диагноз был установлен впервые. Длительность заболевания у остальных в среднем составляла $3,5 \pm 1,9$ года (от 0,5 до 8 лет). Индекс Меддрей был менее 32 у всех пациентов, проведение терапии глюкокортикоидами не требовалось. Всем больным проводилась дезинтоксикационная терапия, витаминотерапия, у пациентов с циррозом печени использовали верошпирон. В течение 10–12 дней проводилась терапия препаратом Самеликс: 800 мг/сут внутривенно капельно. Оценивали динамику биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, ЩФ); клинических проявлений; качества жизни по опроснику SF-36; побочные эффекты.

Представленные в *табл. 2* данные свидетельствуют о достоверной положительной динамике ферментов цитолиза и холестаза, а также уровня прямого и общего билирубина.

● **Таблица 1.** Распределение больных в зависимости от тяжести заболевания

● **Table 1.** Distribution of patients according to the disease severity

Диагноз	Количество пациентов
Хронический алкогольный стеатогепатит	9
Цирроз печени класс А	2
Цирроз печени класс В	10
Цирроз печени класс С	2

● **Таблица 2.** Динамика биохимических показателей до и после лечения

● **Table 2.** Dynamics of biochemical indicators before and after treatment

Показатели, норма	До лечения (М ± m)	После лечения (М ± m)
АЛТ, Е/л (0–35)	95,3 ± 10,7	48,5 ± 5,9*
АСТ, Е/л (0–35)	167,3 ± 18,9	71,9 ± 8,1*
ГГТ, Е/л (0–55)	657,4 ± 175,4	284,5 ± 71,9*
ЩФ, Е/л (30–120)	316,6 ± 57,5	155,3 ± 22,6*
Билирубин общ., ммоль/л (1,1–21,14)	125,0 ± 28,9	62,3 ± 14,9*
Билирубин пр., ммоль/л (0,2–5,1)	83,4 ± 20,6	29,8 ± 7,8*

* Различия по сравнению с уровнем до лечения достоверны.

Как видно из *табл. 3*, наблюдалось существенное уменьшение количества больных с кожным зудом, повышенной утомляемостью и депрессивным настроением. Таким образом, проводимая терапия позволяет эффективно купировать симптомы у больных с алкогольной болезнью печени.

Как видно из *табл. 4*, наблюдалось достоверное улучшение по всем шкалам и суммарным показателям – психологическому и физическому компоненту здоровья.

Психический компонент здоровья (Mental Health – MH) состоит из шкал психического здоровья, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, социального функционирования, жизненной активности. Он характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Физический компонент здоровья (Physical health – PH) состоит из шкал: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья. Представленные данные свидетельствуют о существенном росте качества жизни у пациентов с алкогольной болезнью печени при лечении препаратом Самеликс.

Оценка безопасности включала изучение клинического и биохимического анализов крови, а также регистрацию всех нежелательных явлений, возникших в ходе исследования (характер, выраженность и частота). Показатели клинического анализа крови достоверных изменений не имели. Нежелательных явлений, каких-либо побочных эффектов не наблюдали.

● **Таблица 3.** Основные жалобы пациентов и их динамика на фоне лечения

● **Table 3.** Main complaints from patients and their dynamics in the background of treatment

Жалобы	До лечения (n, %)	После лечения (n, %)
Желтушность кожных покровов	17 (73,9%)	11 (47,8%)
Кожный зуд	19 (82,6%)	2 (8,7%)
Повышенная утомляемость	19 (82,6%)	10 (43,5%)
Депрессивное настроение	21 (91,3%)	1 (4,3%)

● **Таблица 4.** Оценка качества жизни по данным опросника SF-36 до и после лечения

● **Table 4.** Life quality assessment according to SF-36 questionnaire before and after treatment

Показатель	До лечения	После лечения	Критерий Вилкоксона, (Z), p
Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	67,2 ± 25,2	89,6 ± 13,9*	4,1; 0,00004
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	23,9 ± 32,4	83,7 ± 19,4*	3,94; 0,00008
Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	85,9 ± 24,1	97,0 ± 6,6*	2,44; 0,01
Общее состояние здоровья (General Health – GH)	32,2 ± 14,4	38,2 ± 10,5*	2,18; 0,03
Жизненная активность (Vitality – VT)	41,3 ± 11,1	56,1 ± 6,7*	3,67; 0,0002
Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	80,4 ± 20,2	97,3 ± 6,5*	3,40; 0,0006
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional Functioning – RE)	28,9 ± 36,6	86,6 ± 19,4*	3,72; 0,0001
Психическое здоровье (Mental Health – MH)	48,7 ± 8,1	62,6 ± 7,7*	3,94; 0,00008
Физический компонент здоровья (Physical health – PH)	53,7 ± 7,1	59,5 ± 3,2*	3,68; 0,0002
Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)	37,2 ± 4,9	47,3 ± 2,5*	4,19; 0,00003

*Различия по сравнению с исходными показателями достоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клинической эффективности адеметионина началось в 90-х гг. К настоящему моменту времени проведено около 200 клинических исследований с разной степенью доказательности. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 220 пациентов с хроническим заболеванием печени с холестазом (повышение билирубина и щелочной фосфатазы выше 2 норм) после перорального назначения адеметионина в дозе 1600 мг в день в течение 2 нед их уровень был достоверно ниже ($p < 0,01$), чем в группе плацебо. Кроме того, адеметионин эффективно ($p < 0,01$) устранял такие симптомы, как зуд, утомляемость, чувство дискомфорта [12]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 256 пациентам с хроническими заболеваниями печени было показано, что внутривенное введение адеметионина 800 мг в день в течение 2 нед достоверно более эффективно, чем плацебо, снижало общий и конъюгированный билирубин, аминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазу (ГГТ) и уменьшало зуд. Исследование было продолжено на 68 пациентах, которые были случайным образом распределены в группы адеметионина (пероральный прием в дозе 1600 мг в день) или плацебо в течение 8 нед. У больных, получавших адеметионин, наблюдалось достоверное снижение общего и конъюгированного билирубина и щелочной фосфатазы по сравнению с плацебо [13].

Представленные выше данные согласуются с результатами настоящего исследования: применение адеметио-

нина в короткие сроки позволяет достоверно улучшить биохимические показатели, характеризующие цитолиз и холестаз, а также редуцировать симптомы заболевания (кожный зуд, повышенную утомляемость, депрессивное настроение), что приводит к росту качества жизни больных АБП.

После выписки из стационара и окончания инъекционной фазы лечения необходимо продолжить терапию таблетированной формой препарата по 400 мг 3 раза в день в течение 4 нед. и более, максимальная продолжительность курса лечения неограниченна. Было показано, что длительное (в течение 2 лет) лечение адеметионином способствует статистически значимому повышению выживаемости больных алкогольным циррозом [8]. Данные метаанализа подтверждают положительное влияние препарата на биохимические показатели и высокий профиль безопасности [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самеликс является эффективным препаратом в лечении больных АБП. Внутривенное применение препарата Самеликс в течение 10–12 дней позволяет эффективно воздействовать на синдромы цитолиза и холестаза, улучшает качество жизни у больных хронической алкогольной болезнью печени. Препарат безопасен и хорошо переносится.



Поступила / Received 10.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2020

Принята в печать / Accepted 27.08.2020

Список литературы

1. European status report on alcohol and health 2010. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark. 2010. 373 p. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2010/european-status-report-on-alcohol-and-health-2010>.
2. Ястребов Г.А., Красилова А.Н., Черепанова Е.С. Векторы человеческого развития в постсоциалистических странах Европы и СНГ: опыт количественной оценки. Ч. 2. М.: Изд. дом Высшей школы экономики; 2011. 68 с. Режим доступа: <https://publications.hse.ru/en/preprints/96234263>.
3. Разводовский Ю.Е., Немцов А.В. Сравнительный анализ динамики уровня связанной с алкоголем смертности в России и Беларуси. Медицинские новости. 2005;(4)56–60. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=892>.
4. Хазанов А.И., Плюсин С.В., Васильев А.П., Павлов А.И., Пехташев С.Г., Скворцов С.В. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007;17(2):19–27. Режим доступа: http://old-gastro-j.ru/files/s3_1297445799.pdf.
5. Современное состояние проблемы цирроза печени. Постановление бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.09.2008. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009;19(1):87–88. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/67-sovremennoe-sostoyanie-problemy-tsirozha-pecheni-br-br-span-class-t-grey-em-postanovlenie-byuro-/show/full>.
6. Минущин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А. Циррозы печени: эпидемиологические и прогностические аспекты. Фарматека. 2013;(14):98–103. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/12047>.
7. Chawla R.K., Bonkovsky H.L., Galambos J.T. Biochemistry and Pharmacology of S-adenosyl-L-Methionine and Rationale for its Use in Liver Disease. *Drugs*. 1990;40(35):98–110. doi: 10.2165/00003495-199000403-00010.
8. Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería 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.
9. Di Perri T., Sacco T., Festi D. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. A multicenter study. *Gastroenterology Internationale*. 1999;12(2):62–68.
10. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):14–32. doi: 10.1038/ajg.2009.593.
11. 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.
12. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–215. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a.
13. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., Le Grazie C. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Investigation*. 1992;4(4):90–100. doi: 10.1007/BF03258369.
14. 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.

References

1. European status report on alcohol and health 2010. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark. 2010. 373 p. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2010/european-status-report-on-alcohol-and-health-2010>.
2. Yastrebov G.A., Krasilova A.N., Cherepanova E.S. *Vectors of human development in the post-socialist countries of Europe and CIS: experience of quantitative evaluation*. Part 2. Moscow: Higher School of Economics Publishing House; 2011. 68 p. (In Russ.) Available at: <https://publications.hse.ru/en/preprints/96234263>.
3. Razvodovskiy Yu.E., Nemtsov A.V. Comparative analysis of the dynamics of alcohol-related mortality rates in Russia and Belarus. *Meditsinskie novosti = Medical News*. 2005;(4):56–60. (In Russ.) Available at: <https://www.med-novosti.by/journal.aspx?article=892>.
4. Khazanov A.I., Plyusnin S.V., Vasil'yev A.P., Pavlov A.I., Pekhtashev S.G., Skvortsov S.V. et al. Alcoholic and viral liver cirrhoses at inpatients (1996–2005): prevalence and outcomes. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(2):19–27. (In Russ.) Available at: http://old-gastro-j.ru/files/s3_1297445799.pdf.
5. Current state of the liver cirrhosis problem. Resolution of the Clinical Medicine Department of the Russian Academy of Medical Sciences dated 25.09.2008. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;19(1):87–88. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/67-sovremennoe-sostoyanie-problemy-tsirroza-pecheni-br-br-span-class-t-grey-em-postanovlenie-byuro/show/full/>.
6. Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Frolova A.A. Liver cirrhoses: epidemiological and prognostic aspects. *Farmateka = Pharmateca*. 2013;(14):98–103. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/12047>.
7. Chawla R.K., Bonkovsky H.L., Galambos J.T. Biochemistry and Pharmacology of S-adenosyl-L-Methionine and Rationale for its Use in Liver Disease. *Drugs*. 1990;40(3S):98–110. doi: 10.2165/00003495-199000403-00010.
8. Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería 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.
9. Di Perri T., Sacco T., Festi D. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. A multicenter study. *Gastroenterology Internationale*. 1999;12(2):62–68.
10. O'Shea R.S., Dasarthy S., McCullough A.J. Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):14–32. doi: 10.1038/ajg.2009.593.
11. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunikov 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.
12. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–215. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a.
13. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., Le Grazie C. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (S-AMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Investigation*. 1992;4(4):90–100. doi: 10.1007/BF03258369.
14. 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.

Информация об авторах:

Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: lemas3@yandex.ru

Буланова Мария Игоревна, клинический ординатор кафедры гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: matilda19952008@yandex.ru

Шапошникова Ольга Федоровна, врач ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: shapka19591959@mail.ru

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: omin3@yandex.ru

Information about the authors:

Leonid V. Maslovskiy, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Administrative Department of the President of Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow Healthcare Department"; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: lemas3@yandex.ru

Mariya I. Bulanova, Clinical Resident of the Department of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Administrative Department of the President of Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow Healthcare Department"; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: matilda19952008@yandex.ru

Olga F. Shaposhnikova, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow Healthcare Department"; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: shapka19591959@mail.ru

Oleg N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Administrative Department of the President of Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow Healthcare Department"; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: omin3@yandex.ru

Современные международные рекомендации по ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

Ю.Л. Тонких, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru

А.В. Васютин, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru

В.В. Цуканов[✉], ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

Проанализированы новые рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американского общества инфекционных болезней по ведению пациентов с гепатитом С.

Для выполнения скрининга вирусного гепатита С рекомендуется проводить определение антител к вирусу и РНК вируса гепатита С у лиц с повышенным риском заражения. К группе пациентов с повышенным риском инфицирования относят лиц, употребляющих инъекционные наркотики; больных на длительном гемодиализе; работников здравоохранения после контакта с кровью или слизистыми оболочками больного вирусным гепатитом С; лиц, которым переливали кровь или компоненты крови до 1987 г. У большинства пациентов для диагностики фиброза печени можно использовать неинвазивные тесты, к которым относят результаты физического осмотра, определение сывороточных маркеров фиброза, включая индекс FIB-4, ультразвуковое исследование или компьютерную томографию печени и эластографию печени.

Внедрение схем препаратов прямого противовирусного действия существенно облегчило терапию хронического гепатита С и позволило значительно повысить частоту ответа на противовирусное лечение. Разработка комбинированных патогенетических схем с относительно короткой продолжительностью лечения стало важным этапом ведения пациентов с хроническим гепатитом С. Новые американские рекомендации предлагают применять у больных с хроническим гепатитом С без фиброза или с компенсированным циррозом печени пангенотипные схемы: глекапревир (300 мг)/пибрентасвир (120 мг) 3 табл/сут в течение 8 нед. или комбинацию софосбувира (400 мг)/велпатасвира (100 мг) 1 табл/сут в течение 12 нед. с ожидаемым ответом на терапию у 95–100% пациентов. Авторы обзора отмечают ряд рациональных аспектов новых американских рекомендаций, но считают, что лечить пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в России должны опытные и квалифицированные специалисты.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, фиброз печени, препараты прямого противовирусного действия, диагностика, лечение

Для цитирования: Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Цуканов В.В. Современные международные рекомендации по ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. *Медицинский совет*. 2020;(15):72–77. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-72-77.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current international guidelines for the management of patients with chronic viral hepatitis C

Julia L. Tonkikh, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru

Alexander V. Vasyutin, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru

Vladislav V. Tsukanov[✉], ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru

Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The new American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America recommendations for the management of hepatitis C patients are analyzed.

To screen for viral hepatitis C, it is recommended that antibodies to the hepatitis C virus and RNA be detected in individuals with increased risk of infection. Patients with an increased risk of infection include people who inject narcotic drugs; patients with prolonged hemodialysis; health workers after contact with the blood or mucous membranes of a patient with viral hepatitis C; persons who received blood transfusions or blood components before 1987.

In most patients, non-invasive tests can be used to diagnose liver fibrosis, which include physical examination, determination of serum fibrosis markers, including the FIB-4 index, ultrasound or computed tomography of the liver and liver elastography.

The introduction of direct antiviral drug regimens significantly facilitated the treatment of viral hepatitis C and significantly increased the frequency of response to antiviral treatment. The development of combined pathogenetic regimens with a relatively short duration of treatment has become an important step in the management of patients with viral hepatitis C. New American recommendations suggest the use of pangenotypic regimens in patients with viral hepatitis C without fibrosis or with compensated liver cirrhosis: glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) 3 pills per day within 8 weeks or the combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) 1 pill per day for 12 weeks with the expected response to therapy in 95–100% of patients. Review authors note a number of rational aspects of the new American recommendations, but consider that experienced and qualified specialists should treat patients with chronic viral hepatitis C in Russia.

Keywords: viral hepatitis C, liver fibrosis, direct antiviral drugs, diagnosis, treatment

For citation: Tonkikh J.L., Vasyutin A.V., Tsukanov V.V. Current international guidelines for the management of patients with chronic viral hepatitis C. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):72–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-72-77.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронического вирусного гепатита С (ХГС) продолжает оставаться весьма актуальной для современной медицины [1]. Эта инфекция, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), определяется у 1% населения планеты, что составляет около 71 млн человек. Болезнь поражает большое число лиц молодого и трудоспособного возраста [2], сопровождается длительным стертым течением с возможным развитием фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3, 4]. Все это неизбежно ведет к росту инвалидизации, смертности населения [5] и к увеличению государственных экономических потерь [6]. В этой связи научные медицинские сообщества уделяют огромное внимание исследованиям в этой области. ВОЗ предложила глобальную стратегию сектора здравоохранения по ликвидации гепатита С к 2030 г. [7].

В последние годы был достигнут уникальный, поистине революционный скачок в эффективности лечения ХГС. Внедрение схем препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) позволило получить ответ на лечение у 95–100% пациентов даже с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С [8]. В этой связи у некоторых гепатологов возникла идея о том, что лечением пациентов с ХГС без фиброза могут заниматься врачи первичного звена и даже фармацевты. Реализацией такого подхода стали новые рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американского общества инфекционных болезней (IDSA), опубликованные в 2020 г. в журнале *Hepatology* [9]. Несмотря на то что внедрение этого подхода в РФ кажется нам преждевременным, многие аспекты американских рекомендаций являются рациональными и заслуживают изучения. С учетом того, что рекомендации AASLD и IDSA не содержат упоминания о лечении декомпенсированного цирроза печени, мы сочли возможным дополнить описание методов лечения рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2018 г. [10].

ДИАГНОСТИКА

В связи с увеличением заболеваемости ХГС в США в 4 раза с 2010 по 2014 г. рекомендации AASLD и IDSA по скринингу вируса гепатита С (ВГС) были обновлены [9].

Рекомендация 2. Для лиц моложе 18 лет с вероятностью повышенного риска заражения ВГС должно проводиться однократное тестирование на ВГС.

К повышенному риску инфицирования ВГС относят следующих пациентов:

1. Лица, употребляющие инъекционные наркотики.
2. Пациенты, находящиеся на длительном гемодиализе; работники здравоохранения, скорой медицинской помощи и службы общественной безопасности после контакта с кровью или слизистыми оболочками, иглами, инфицированными ВГС; дети, рожденные от женщин, инфицированных ВГС; лица, которые когда-либо были в заключении; лица, которым ранее переливали кровь

или компоненты крови, произведенные до 1987 г., или проводили трансплантацию органов до июля 1992 г.

Рекомендация 5. Тестирование на наличие антител к ВГС с определением РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции рекомендуется для первоначального скрининга ХГС.

Положительный тест на антитела к ВГС может указывать как на текущую инфекцию ВГС (острую или хроническую), так и разрешившуюся инфекцию [11]. Тест для выявления виремии ВГС необходим для подтверждения активной инфекции ВГС. Используют одобренный FDA (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США) количественный или качественный анализ ВГС-РНК с уровнем обнаружения ≤ 25 МЕ/мл.

Рекомендация 9. Количественное тестирование РНК ВГС рекомендуется до начала противовирусной терапии для документирования исходного уровня виремии.

Рекомендация 10. Тестирование на генотип ВГС может быть рассмотрено для тех, у кого оно может изменить рекомендации по лечению.

С появлением пангенотипных схем ПППД обязательное генотипирование ВГС больше не требуется до начала лечения. Оно рекомендуется перед лечением для людей с предшествующим неудачным лечением ХГС, потому что выбор режима ПППД и продолжительность терапии могут отличаться при разных генотипах. Генотипирование перед лечением не требуется для пациентов, не получавших лечение, у больных без цирроза, если для лечения используется пангенотипная схема.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЛИЦАМИ С АКТИВНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВГС

Рекомендация 12. Воздержание от алкоголя следует рекомендовать всем лицам с ХГС.

Рекомендация 13. Всем пациентам с ХГС следует предоставить информацию о том, как предотвратить передачу вируса гепатита С другим людям.

Информирование больных с инфекцией ВГС о том, как избежать передачи вируса другим людям, служит важной первичной профилактической мерой в борьбе с эпидемией гепатита С. Основными способами передачи ВГС называют контакт с инфицированной кровью и гомосексуальные половые контакты у мужчин с ВИЧ-инфекцией [12].

Рекомендация 14. Оценка фиброза с использованием неинвазивных маркеров (или биопсии печени) рекомендуется для всех лиц с инфекцией ВГС, чтобы облегчить принятие соответствующего решения относительно стратегии лечения ХГС.

Оценку наличия или отсутствия цирроза обычно проводят с помощью неинвазивных тестов.

Методы неинвазивной диагностики:

- Физикальный осмотр.
- Анализы крови (АЛТ, АСТ, альбумин, билирубин, коагулограмма и развернутый анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов).

- Сывороточные маркеры фиброза.
- Транзистентная эластография.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерная томография печени.
- Тест FIB-4, который предназначен для определения фиброза печени у пациентов, инфицированных ВИЧ или ВГС; учитывает возраст пациента и результаты анализов крови (тромбоциты, АСТ, АЛТ). Формула расчета:

$$\text{FIB-4} = \text{возраст (лет)} \times \text{АСТ} / (\text{тромбоциты (10}^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АЛТ}}).$$

В Интернете можно найти автоматический калькулятор для вычисления FIB-4.

Интерпретация результата вычисления FIB-4: если рассчитанное значение меньше 1,45, то с достоверностью порядка 90% можно утверждать об отсутствии значимого фиброза печени. Если значение больше 3,25, то с большой вероятностью можно утверждать о наличии фиброза стадии 4–6 по шкале Ishak [13].

Свидетельством наличия цирроза является показатель FIB-4 > 3,25 или любой из следующих результатов ранее выполненного теста: эластография, указывающая на цирроз (например, FibroScan [Echosens, Франция] при показателях эластичности > 12,5 кПа); неинвазивные серологические тесты, которые превышают запатентованные пороговые значения (например, FibroSure [BioPredictive, Франция]; расширенный тест на фиброз печени [Siemens Healthcare, Германия] и т. д.); клинические признаки цирроза печени (например, нодулярность печени и/или спленомегалия при УЗИ или магнитно-резонансной томографии, количество тромбоцитов < 150 000/мм³ в крови) и/или результаты биопсии печени, по результатам гистологического исследования которой диагностируется цирроз печени.

ЛЕЧЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Хроническая инфекция ВГС является важной причиной смерти в Соединенных Штатах и основной причиной заболеваемости и смертности от вирусных гепатитов во всем мире. Наличие безопасной, эффективной, хорошо переносимой терапии существенно облегчает задачу повышения возможностей лечения ХГС. В целом схемыПППД успешно излечивают инфекцию ВГС у более чем 95% получавших их лиц [14]. Разработка комбинированных пангенотипных схем, требующих относительно короткой продолжительности лечения, значительно упростила применение противовирусной терапии ХГС.

Несмотря на эти замечательные терапевтические успехи, в 2015 г. только 7,4% людей с диагнозом «ХГС» начали противовирусное лечение [15]. Таким образом, лишь незначительная часть нуждающихся пациентов с инфекцией ВГС получает адекватную терапию.

Рекомендация 18. Противовирусное лечение рекомендуется для всех взрослых с острой или хронической инфекцией ВГС.

Упрощенный алгоритм лечения гепатита С для лечения наивных взрослых пациентов без цирроза (AASLD и IDSA)

Упрощенный алгоритм лечения ВГС для взрослых без цирроза применяется к лицам в возрасте ≥ 18 лет, которые ранее не получали лечения ХГС и не имеют признаков цирроза, определяемых неинвазивными параметрами.

Несколько хорошо спланированных и надежных клинических испытаний продемонстрировали безопасность [16] и высокую лечебную эффективность схемы глекапревир/пибрентасвир и комбинации софосбувир/велпатасвир среди наивных лиц без цирроза, независимо от генотипа ВГС [17–21]. Эти данные были подтверждены в реальных когортных исследованиях как для схемы глекапревир/пибрентасвир, так и для комбинации софосбувир/велпатасвир [22–24]. На основании этих данных 8 нед. назначения схемы глекапревир/пибрентасвир (3 табл/сут) или 12 нед. комбинации софосбувир/велпатасвир (1 табл/сут) рекомендуются для лечения взрослых лиц с ХГС по упрощенному алгоритму.

Для оценки ответа на лечение рекомендуется тестирование на РНК ВГС и определение печеночных аминотрансфераз через 12 или более недель после завершения леченияПППД. Неопределяемая РНК ВГС представляет собой устойчивый вирусологический ответ (УВО) и указывает на вирусологическое излечение.

Упрощенный алгоритм лечения ВГС для лечения наивных взрослых с компенсированным циррозом печени (AASLD и IDSA)

Упрощенный алгоритм лечения ХГС для взрослых с компенсированным циррозом применяется к лицам в возрасте ≥ 18 лет, которые ранее не получали лечения и имеют признаки компенсированного цирроза (т. е. класс по Чайлд – Пью А), но не декомпенсированный цирроз печени (класс В или С по Чайлд – Пью).

Рекомендуемая оценка до лечения также включает клиническое определение асцита и печеночной энцефалопатии, проведение УЗИ печени в течение предшествующих 6 мес. для выявления ГЦК и субклинического асцита; любые из этих клинических или визуальных результатов являются противопоказаниями для использования упрощенного алгоритма лечения.

Примечательно, что согласно рекомендациям AASLD и IDSA предварительное тестирование генотипа рекомендуется, если планируется терапия схемой софосбувир/велпатасвир. Однако европейские рекомендации по упрощенному подходу к терапии ХГС в качестве необходимых тестов до начала терапии указывают только на подтверждение репликации ВГС и оценку наличия/тяжести цирроза [10] без необходимости генотипирования при выборе того или иного режима.

Рекомендуемые режимы лечения при генотипах 1–6: глекапревир (300 мг)/пибрентасвир (120 мг) 3 табл/сут в течение 8 нед. При генотипах 1, 2, 4, 5 или 6: возможно назначение комбинации софосбувир (400 мг)/велпатасвир (100 мг) 1 табл/сут на срок 12 нед. Пациентам с генотипом 3 требуется базовый тест на заместительную рези-

стентность к NS5A (RAS). Тех, у кого нет Y93H, можно лечить с помощью назначения в течение 12 нед. комбинации софосбувир/велпатасвир. Несколько отличаются в этом случае европейские рекомендации EASL 2018 г. Согласно EASL при упрощенном подходе к терапии ХГС ранее получавшие и не получавшие терапию пациенты (без определения генотипа) без цирроза и с компенсированным циррозом печени могут получать фиксированную комбинацию софосбувир/велпатасвир в течение 12 нед. и фиксированную комбинацию глекапревир/пибренатасвир в течение 8 нед. при отсутствии цирроза либо 12 нед. при наличии цирроза. Особое внимание рекомендации EASL уделяют необходимости учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия и при необходимости корректировать терапию [10]. При использовании схем противовирусной терапии, содержащих ингибиторы протеазы (ИП), значительно чаще встречаются потенциально серьезные ЛВ, чем при применении схем, содержащих софосбувир [25].

В международном исследовании POLARIS-3, в которое включались пациенты с генотипом 3 и компенсированным циррозом, было показано, что при наличии исходных мутаций резистентности в регионе NS5A и NS3 эффективность режима софосбувир/велпатасвир в течение 12 нед. составила 100%, УВО был достигнут в т.ч. и у всех четверых пациентов с исходной мутацией Y93H в регионе NS5A [26]. Накоплены данные по применению софосбувира/велпатасвира в реальной клинической практике. В публикации A. Mangia et al. по анализу эффективности режима софосбувир/велпатасвир среди 5 552 пациентов эффективность с генотипом 3 у пациентов с компенсированным циррозом составила 96,9% [27].

Во время лечения рекомендуется проводить анализы крови для мониторинга повреждений печени. Нужно информировать пациентов, принимающих диабетические препараты, о возможном развитии симптоматической гипогликемии. Таким пациентам целесообразно проводить мониторинг гипогликемии. Необходимо также информировать пациентов, принимающих варфарин, о возможности изменения их антикоагулянтного статуса. Данным лицам необходимо осуществлять мониторинг коагулограммы для субтерапевтической антикоагуляции при необходимости.

Оценка количественной РНК ВГС и печеночных проб рекомендуется через 12 нед. или позже после завершения терапии, чтобы подтвердить, что РНК ВГС не обнаруживается, произошла нормализация трансаминаз и достигнут УВО.

Последующее наблюдение после достижения УВО включает в себя УЗИ для исключения ГЦК каждые 6 мес.; эндоскопическое наблюдение за верхними отделами желудочно-кишечного тракта (для диагностики варикозно-расширенных вен пищевода). Пациентам следует воздерживаться от алкоголя, чтобы избежать прогрессирования заболевания печени.

Пациенты, которые не достигли УВО, должны быть обследованы опытным специалистом для определения тактики лечения. Данным лицам проводится УЗИ наблю-

дение в отношении ГЦК каждые 6 мес. и оценка прогрессирования заболевания каждые 6–12 мес. с определением печеночных функций, развернутого анализа крови, коагулограммы. Пациенты должны воздерживаться от алкоголя, чтобы избежать прогрессирования заболевания печени.

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени (EASL-2018) [10]

Общие противопоказания к лечению при декомпенсированном циррозе печени:

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса В или С по Чайлд – Пью или у пациентов с предыдущими эпизодами декомпенсации цирроза противопоказано использование схем лечения, включающих ингибиторы протеазы NS3-4A, такие как ритонавир, паритапревир, grazoprevir, глекапревир или воксилапревир. Это сопряжено с более высокой концентрацией ингибиторов протеазы у таких больных и связанного с этим риском токсичного действия и усугублением декомпенсации [28]. В августе 2019 г. FDA сообщило о 63 случаях ухудшения функции печени, включая печеночную недостаточность, и 8 смертельных исходах у пациентов с ХГС, получавших режимы на основе ингибиторов протеаз. Важно отметить, что в более чем половине случаев неправильно была классифицирована стадия поражения печени, и пациенты были расценены как не имеющие цирроз или имеющие компенсированный цирроз, хотя фиксировались признаки продвинутого заболевания печени и факторы риска декомпенсации (низкие тромбоциты, портальная гипертензия, алкогольная зависимость, другие заболевания печени)¹.

Общие принципы лечения при декомпенсированном циррозе печени: безинтерфероновые схемы на основеПППД являются наиболее подходящими вариантами для пациентов с декомпенсированным (класс В или С по Чайлд – Пью) циррозом печени с показаниями или без показаний к трансплантации печени и у пациентов после трансплантации печени из-за их вирусологической эффективности, простоты использования, безопасности и переносимости.

Порядок и сроки терапии в этой группе больных зависят от наличия или отсутствия показаний к трансплантации печени. Для оценки тяжести хронического заболевания печени у больных старше 12 лет используется шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease – модель конечной стадии заболевания печени).

Пациентов следует лечить комбинацией софосбувир/ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6) или софосбувир/велпатасвир (все генотипы) в сочетании с ежедневным приемом рибавирина (1000 или 1200 мг при массе тела < 75 или ≥ 75 кг соответственно) в течение 12 нед. При этом рибавирин можно начинать в дозе 600 мг в день, а затем корректировать его дозу в зависимости от переносимо-

¹ FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavyret, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and-vosevi>.

сти. При наличии противопоказаний или плохой переносимости рибавирина вышеуказанные схемы софосбувир/ледипасвир и софосбувир/велпатасвир (в зависимости от генотипов) в фиксированной дозировке назначаются без рибавирина в течение 24 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С нашей точки зрения, подход Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американского общества инфекционных болезней, согласно которому пациентов с хроническим вирусным гепатитом С могут лечить врачи первичного звена, является преждевременным. Есть несколько причин, по которым такой взгляд трудно реализуем в России. Во-первых, заболевания печени занимают ведущие позиции в структуре причин гастроэнтерологической смертности в нашей стране. В этой связи снижать уровень требований к ведению больных с патологией печени сейчас в России нет объективных оснований. Во-вторых, в реальной клинической практике у значительной части пациентов с заболеваниями печени в нашей стране встречаются несколько этиологических факторов. В-третьих, определение стадии фиброза печени и диагностика цирроза

печени нередко связаны с существенными ошибками даже у врачей с клиническим опытом. В этом отношении очень важно правильно оценить тяжесть состояния пациента, наличие цирроза и возможных признаков декомпенсации для правильного выбора режима терапии. Мы полагаем, что это обуславливает рациональность того, что заниматься лечением больных с хроническим вирусным гепатитом С должны опытные и квалифицированные специалисты.

Следует еще раз подчеркнуть, что в последние годы достигнут рывок в лечении хронического вирусного гепатита С, который действительно стал поистине революционным. Принципиально важным достижением консенсуса AASLD/IDSA и EASL являются рекомендации применять для лечения больных хроническим вирусным гепатитом С без фиброза печени и с компенсированным циррозом печени пангенотипные схемы, которые позволяют добиться ответа на терапию у 95–100% пациентов. Несмотря на некоторые критические замечания, это обуславливает важность и ценность современных международных рекомендаций по ведению этой патологии.



Поступила / Received 25.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2020

Принята в печать / Accepted 11.09.2020

Список литературы / References

- Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(2):179–189. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.001.
- Schmelzer J., Dugan E., Blach S., Coleman S., Cai Z., DePaola M. et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):374–392. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30385-1.
- Kanda T., Goto T., Hirotsu Y., Moriyama M., Omata M. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1358. doi: 10.3390/ijms20061358.
- Lee K.K., Stelzle D., Bing R., Anwar M., Strachan F., Bashir S. et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(10):794–804. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30227-4.
- Butt A.A., Yan P., Shaikh O.S., Lo Re V. 3rd, Abou-Samra A.B., Sherman K.E. Treatment of HCV reduces viral hepatitis-associated liver-related mortality in patients: An ERCHIVES study. *J Hepatol.* 2020;73(2):277–284. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.022.
- Roberts K., Macleod J., Metcalfe C., Hollingworth W., Williams J., Muir P. et al. Cost effectiveness of an intervention to increase uptake of hepatitis C virus testing and treatment (HepCATT): cluster randomised controlled trial in primary care. *BMJ.* 2020;368:m322. doi: 10.1136/bmj.m322.
- World Health Organization. *Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: Towards Ending Viral Hepatitis.* Geneva: WHO Document and Production Services; 2016. 53 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>.
- Asselah T., Marcellin P., Schinazi R.F. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver Int.* 2018;38(Suppl. 1):7–13. doi: 10.1111/liv.13673.
- Ghany M.G., Morgan T.R. AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686–721. doi: 10.1002/hep.31060.
- Pawlotsky J.-M., Negro F., Aghemo A., Berenguer M., Dalgard O., Dusheiko G. et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- Pawlotsky J.M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl. 1):65–73. doi: 10.1053/jhep.2002.36815.
- Jin F., Matthews G.V., Grulich A.E. Sexual transmission of hepatitis C virus among gay and bisexual men: a systematic review. *Sex Health.* 2017;14(1):28–41. doi: 10.1071/SH16141.
- Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J. et al. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–1325. doi: 10.1002/hep.21178.
- Falade-Nwulia O., Suarez-Cuervo C., Nelson D.R., Fried M.W., Segal J.B., Sulkowski M.S. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;166(9):637–648. doi: 10.7326/M16-2575.
- World Health Organization. *Global Hepatitis Report 2017.* Geneva: World Health Organization; 2017. 83 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>.
- McGlynn E.A., Adams J.L., Kramer J., Sahota A.K., Silverberg M.J., Shengman E., Nelson D.R. Assessing the Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e194765. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2019.4765.
- Asselah T., Lee S.S., Yao B.B., Nguyen T., Wong F., Mahomed A. et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5, 6): an open-label, multi-centre, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(1):45–51. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30341-8.
- Flamm S., Mutimer D., Asatryan A., Wang S., Rockstroh J., Horsmans Y. et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with chronic HCV genotype 3 infection: An integrated phase 2/3 analysis. *J Viral Hepat.* 2019;26(3):337–349. doi: 10.1111/jvh.13038.
- Foster G.R., Dore G.J., Wang S., Grebely J., Sherman K.E., Baumgarten A. et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: An integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend.* 2019;194:487–494. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.007.
- Isakov V., Chulanov V., Abdurakhmanov D., Burnevich E., Nurmukhametova E., Kozhevnikova G. et al. Sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of HCV: excellent results from a phase-3, open-label study in Russia and Sweden. *Infect Dis (Lond).* 2019;51(2):131–139. doi: 10.1080/23744235.2018.1535186.
- Wei L., Lim S.G., Xie Q., Vän K.N., Piratvisuth T., Huang Y. et al. Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(2):127–134. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30343-1.

22. Berg T., Naumann U., Stoeckl A., Sick C., John C., Teuber G. et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C-Registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(8):1052–1059. doi: 10.1111/apt.15222.
23. D'Ambrosio R., Pasulo L., Puoti M., Vinci M., Schiavini M., Lazzaroni S. et al. NAVIGATORE-Lombardia Study Group. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2019;70(3):379–387. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.011.
24. Wu D.B., Jiang W., Wang Y.H., Chen B., Wang M.L., Tao Y.C. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus genotype 6 in Southwest China: Real-world experience of a retrospective study. *J Viral Hepat.* 2019;26(3):316–322. doi: 10.1111/jvh.13035.
25. Louie K.S., St Laurent S., Forssen U.M., Mundy L.M., Pimenta J.M. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States. *BMC Infect Dis.* 2012;12:86. doi: 10.1186/1471-2334-12-86.
26. Jacobson I.M., Lawitz E., Gane E.J., Willems B.E., Ruane P.J., Nahass R.G. et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2017;153(1):113–122. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.047.
27. Mangia A., Milligan S., Khalili M., Fagioli S., Shafran S.D., Carrat F. et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int.* 2020. doi: 10.1111/liv.14537.
28. Wedemeyer H., Craxi A., Zuckerman E., Dieterich D., Flisiak R., Roberts S.K. et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017;24(11):936–943. doi: 10.1111/jvh.12722.

Информация об авторах:

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; Researcher ID: E-6638-201; e-mail: gastro@impn.ru

Information about the authors:

Julia L. Tonkikh, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru

Aleksandr V. Vasyutin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru

Vladislav V. Tsukanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Child Digestive System Pathology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Researcher ID: E-6638-201; e-mail: gastro@impn.ru

Бицикллол в лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

М.В. Маевская¹,
e-mail: liver.orc@mail.ru
В.Д. Луньков¹

Н.И. Гейвандова²
Л.К. Пальгова³
И.Ю. Пирогова⁴

М.К. Прашнова⁵
Н.В. Марченко⁵
Е.Н. Зиновьева⁶

Т.А. Ильчишина⁷
В.Т. Ивашкин¹
П.В. Корой²

- ¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1
- ² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310
- ³ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
- ⁴ Медицинский центр «Лотос»; 545080, Россия, Челябинск, ул. Труда, д. 187б
- ⁵ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
- ⁶ ПолиКлиника «ЭКСПЕРТ»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63
- ⁷ СМ-клиника; 1952796, Россия, Санкт-Петербург, пр. Ударников, д. 19/1

Резюме

Введение. Повышение сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) и персистенция их высоких значений ассоциируются с заболеваемостью и смертностью от болезней печени. Бицикллол обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, что легло в основу данного исследования.

Материалы и методы. В исследование включен 51 пациент (MELD < 19); стадия гепатита – 84,4%, цирроз – 15,6%. Лечение: Бицикллол 75 мг/сут в течение 12 нед. Критерии эффективности: динамика АЛТ, АСТ, СРБ; общего самочувствия (шкала D-FIS).

Результаты. Через 4 нед. лечения доля пациентов с нормализацией АЛТ составила 50,9% (p < 0,001); с нормализацией АСТ – 62,7% (p < 0,001); через 12 нед. – 79,5 и 89,7% соответственно (p < 0,001). СРБ статистически значимо снижался через 2 и 4 нед. от начала лечения. Опросник D-FIS заполнили 36 пациентов в начале исследования, через 4 нед. – 35 пациентов, через 12 нед. – 32 пациента. Медиана D-FIS через 4 нед. лечения снизилась с 12 (8,2; 32,2) до 8 (5; 29) баллов (p < 0,001), через 12 нед. – до 6,5 (3; 28,5) балла (p < 0,001). СРБ положительно коррелировал со значением D-FIS.

У 10 дополнительных пациентов изучался фиброз («Фибромакс», «Фиброскан»), доза Бицикллола 150/75 мг/сут в течение 6 мес., результат оказался статистически значимым (p < 0,001).

Заключение. Применение препарата Бицикллол приводит к уменьшению утомляемости, локального и системного воспаления, фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени вне зависимости от этиологии.

Ключевые слова: сывороточные трансаминазы, системное и локальное воспаление, фиброз, Бицикллол, лечение

Для цитирования: Маевская М.В., Луньков В.Д., Гейвандова Н.И., Пальгова Л.К., Пирогова И.Ю., Прашнова М.К., Марченко Н.В., Зиновьева Е.Н., Ильчишина Т.А., Ивашкин В.Т. Бицикллол в лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Медицинский совет.* 2020;(15):78–89. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-78-89.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases

Marina V. Maevskaya¹,
e-mail: liver.orc@mail.ru
Valeriy D. Lunkov¹

Natalia I. Geyvandova²
Lyudmila K. Palgova³
Irina Yu. Pirogova⁴

Mariya K. Prashnova⁵
Natalia V. Marchenko⁵
Evgeniya N. Zinovieva⁶

Tatiana A. Ilchishina⁷
Vladimir T. Ivashkin¹
Pavel V. Koroy²

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

² Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia

³ St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

⁴ Lotus Medical Center; 187b, Trud St., Chelyabinsk, 545080, Russia

⁵ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov; 70, Leningradskaya St., Pesochny village, St Petersburg, 197758, Russia

⁶ PolyClinic “EXPERT”; 63, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

⁷ SM-clinic; 19/1, Udarnikov Ave., St Petersburg, 1952796, Russia

Abstract

Introduction. The increase in serum transaminases (ALT and AST) and the persistence of their high values is associated with morbidity and mortality from liver diseases. Bicyclol has anti-inflammatory and antioxidant effects, which formed the basis for this study.

Materials and methods. The study enrolled 51 patients (MELD < 19); hepatitis stage – 84.4%, cirrhosis – 15.6%. Treatment: Bicyclol 75 mg/day for 12 weeks. Criteria of efficacy: dynamics of ALT, AST, CRP; general well-being (D-FIS scale).

Results. After 4 weeks of treatment the share of patients with ALT normalization was 50,9% ($p < 0,001$); with AST normalization – 62,7% ($p < 0,001$); after 12 weeks – 79,5% and 89,7% respectively ($p < 0,001$). CRP decreased statistically significantly after 2 and 4 weeks from the beginning of treatment. The D-FIS questionnaire was filled in by 36 patients at the beginning of the study, in 4 weeks – by 35 patients, in 12 weeks – by 32 patients. Median D-FIS decreased from 12 (8,2; 32,2) to 8 (5; 29) points ($p < 0,001$) after 4 weeks of treatment, after 12 weeks – to 6,5 (3; 28,5) points ($p < 0,001$). The CRP was positively correlated with the D-FIS value. Fibrosis (“Fibromax”, “Fibroscan”) was studied in 10 additional patients, the dose of Bicyclol was 150/75 mg/day during 6 months, the result was statistically significant ($p < 0,001$).

Conclusion. Application of Bicyclol leads to reduction of fatigue, local and systemic inflammation, fibrosis in chronic diffuse liver diseases regardless of etiology.

Keywords: serum transaminases, systemic and local inflammation, fibrosis, Bicyclol, treatment

For citation: Mayevskaya M.V., Lunkov V.D., Geyvandova N.I., Palgova L.K., Pirogova I.Yu., Prashnova M.K., Marchenko N.V., Zinovieva E.N., Ilchishina T.A., Ivashkin V. Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):78–89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-78-89.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение аланиновой и аспарагиновой сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ соответственно) выше верхней границы нормы (ВГН) часто встречается в клинической практике. Особенно актуальной становится эта проблема у бессимптомных пациентов, когда отклонения в лабораторных тестах выявляются случайно. В таких ситуациях обследование должно проводиться согласно разработанным алгоритмам [1, с. 4–8, 85–86; 2; 3]. АЛТ – более специфичный тест для гепатоцеллюлярного повреждения, чем АСТ, которая помимо печени содержится в сердечной и скелетных мышцах, почках и головном мозге. Именно изолированное повышение АСТ при нормальном значении АЛТ наблюдается при вовлечении в патологический процесс мышечной ткани. В России верхняя граница нормы АЛТ чаще всего составляет 40 ед/л, она может варьировать в различных лабораториях и всегда указывается в комментариях к результату. Однако, согласно различным исследованиям на больших срезах здоровой популяции в США, были выведены более низкие и отличающиеся для мужчин и женщин ВГН для АЛТ: 29 и 22 ед/л соответственно [2, 3]. Необходимо помнить о физиологических причинах повышения сывороточных трансаминаз, например, при интенсивных занятиях в спортивном зале.

Несмотря на то что АЛТ и АСТ, в отличие от билирубина, не входят в индексы прогноза заболеваний печени, именно они служат простым и надежным клиническим ориентиром воспаления, на их снижение ориентируются при оценке эффективности лечения пациентов с любой этиологией повреждения печени.

Важно отметить, что уровень АЛТ линейно повышается с увеличением массы тела. Нередко именно повышение АЛТ при исследовании лабораторных показателей по самым разнообразным причинам у пациентов с избыточным весом (посещение гинеколога, уролога, эндокринолога, кардиолога и т. д.) служит поводом для обращения к врачу-гастроэнтерологу или терапевту и началом изучения степени выраженности и стадии повреждения печени. Повышение сывороточных трансаминаз и персистенция их высоких значений имеют самостоятельное клиническое и прогностическое значение: это ассоциация с заболеваемостью и смертностью от болезней печени. Исследования, подтверждающие данное положение, приведены в *табл. 1* [2].

Первое исследование на эту тему было опубликовано в 1998 г. V. Arndt et al. [4], которые изучали когорту из 8 043 мужчин-строителей в возрасте 25–64 лет, прошедших обследование при приеме на работу в 6 центрах на юге Германии с 1986 по 1988 г. и продолживших меди-

● **Таблица 1.** Перечень исследований, свидетельствующих в пользу самостоятельного значения повышенных сывороточных трансаминаз как независимого фактора риска летального исхода от заболеваний печени

● **Table 1.** The list of researches testifying in favor of the independent value of increased serum transaminases as an independent risk factor of fatality from liver diseases

Автор/год	Предполагаемое пограничное значение АЛТ и АСТ	Уровень АЛТ и АСТ, вызывающий повышение смертности	Комментарии
Arndt et al. [4]	АСТ: 18 ед/л	АСТ: >18 ед/л	Трехкратное повышение смертности от всех причин
Kim et al. [5]	АЛТ: <20 ед/л	АЛТ: 30–39 ед/л	Относительный риск смертности от заболеваний печени 2,9 (2,4–3,5) и 9,5 (7,9–11,5) у мужчин, 3,8 (1,9–7,7) и 6,6 (1,5–25,6) у женщин
Lee et al. [6]	АЛТ: ВЛН – 45 ед/л для мужчин, 29 ед/л для женщин	АЛТ: 45–90 ед/л для мужчин, 29–58 ед/л для женщин	Стандартизованный коэффициент смертности 1,32 для 1–2-кратного превышения ВЛН АЛТ 1,78 для > 2-кратного превышения нормы АЛТ
Ruhl, Everhart [7]	АЛТ: 30 ед/л для мужчин, 19 ед/л для женщин	АЛТ: > 30 ед/л для мужчин, > 19 ед/л для женщин	Увеличение смертности от заболеваний печени

● **Таблица 2.** Связь между уровнем сывороточных трансаминаз и смертностью от заболеваний печени у мужчин в течение периода наблюдения 8 лет (относительный риск, 95% доверительный интервал) [5]

● **Table 2.** Correlation between serum transaminase levels and liver disease mortality in men during the observation period of 8 years (relative risk, 95% confidence interval) [5]

	1993–1996 гг.	1997–2000 гг.
Уровень АСТ в сыворотке крови (ед/л)		
<20	1,0 (0,6–1,7)	1,0 (0,6–1,8)
20–29	1,8 (1,3–2,4)	3,3 (2,6–4,3)
30–39	6,4 (4,8–8,7)	10,0 (7,6–13,0)
40–49	17,2 (11,8–25,2)	36,3 (26,9–49,1)
50–99	46,8 (36,5–59,9)	89,4 (71,9–111,2)
≥100	61,6 (38,9–97,6)	178,8 (115,5–254,9)
Уровень АЛТ в сыворотке крови (ед/л)		
<20	1,0 (0,6–1,6)	1,0 (0,7–1,5)
20–29	3,1 (2,4–4,2)	2,7 (2,1–3,4)
30–39	12,5 (9,7–16,3)	7,6 (5,8–9,9)
40–49	21,4 (15,2–30,2)	17,8 (13,1–24,2)
50–99	27,5 (20,4–36,9)	31,6 (25,0–40,0)
≥100	30,0 (16,0–55,9)	82,8 (58,4–117,5)

Примечание. Скорректировано по возрасту, индексу массы тела, курению, потреблению алкоголя, уровню глюкозы в плазме, уровню общего холестерина в сыворотке крови, артериальному давлению и семейному анамнезу заболевания печени.

цинское наблюдение до 1994 г. Оказалось, что при первичном обследовании употребление алкоголя, сахарный диабет и артериальная гипертензия наиболее сильно ассоциировались с повышенными значениями АЛТ и АСТ. Повышение значения АСТ коррелировало с досрочной нетрудоспособностью и смертностью от любых причин. Мужчины с уровнем АСТ, превышающим 18 ед/л, имели 2-кратный риск ранней нетрудоспособности и 3-кратный риск смертности от всех причин в сравнении с теми, кто имел более низкий уровень АСТ.

В 2004 г. в «Британском медицинском журнале» было опубликовано исследование, выполненное на корейской популяции с периодом наблюдения 8 лет. Критерий изучения – летальный исход. В исследование было включено 94 533 мужчины и 47 522 женщины в возрасте от 35 до 59 лет, которые состояли в базе данных страховой компании и проходили регулярные медицинские обследования. За период наблюдения умерло 3392 мужчины и 394 женщины, количество летальных исходов от заболеваний печени составило 690. Смертность от заболеваний печени имела положительную ассоциацию с возрастом, уровнем сывороточных трансаминаз и цифрами АД на начало периода наблюдения. В связи с тем, что количество летальных исходов у мужчин было намного выше в сравнении с женщинами, данные с поправкой на пол выглядят очень убеждающими. В табл. 2 продемонстри-

ровано, как повышается риск смерти от заболеваний печени в зависимости от уровня сывороточных трансаминаз. Более того, была выявлена положительная корреляция между уровнем сывороточных трансаминаз и смертностью от заболеваний пищеварительной системы (из них 89% – болезни печени), онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании, сравнивающим стандартизованные коэффициенты смертности у пациентов из округа Олмстед (США), где более высокие уровни АЛТ коррелировали с более высокой смертностью, при этом стандартизованный коэффициент смертности составлял 0,95 для нормального значения АЛТ (ВЛН – 45 ед/л для мужчин и 29 ед/л для женщин), 1,32 – для повышенного значения АЛТ в диапазоне 1–2 ВЛН и 1,78 для значения АЛТ в диапазоне > 2 ВЛН. Аналогичная зависимость обнаружена для АСТ [7].

Таким образом, существуют убедительные доказательства независимого влияния уровней АЛТ и АСТ на смертность от заболеваний печени. Особенно важно, что этот показатель не теряет своей силы после коррекции на возраст, пол, индекс массы тела, курение и употребление алкоголя. Важно отметить, что чем выше уровни персистирующих сывороточных трансаминаз, тем выше риск летального исхода. Этот факт вполне логичен, поскольку сывороточные трансаминазы, в большей степени АЛТ, – это маркер воспаления, которое приводит к постепенной прогрессии заболевания с развитием фиброза и тенденцией к нарушению функции печени. Актуальность нормализации значений АЛТ и АСТ параллельно с выяснением и устранением причины их повышения очевидна.

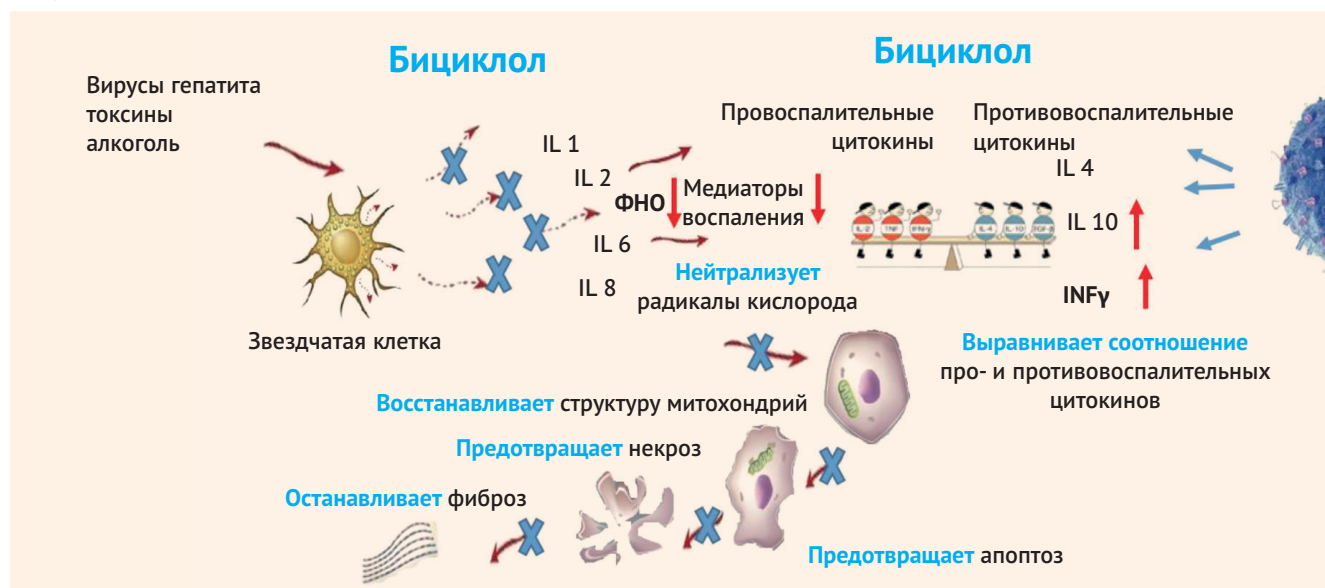
Одним из инструментов для снижения сывороточных трансаминаз, что предполагает уменьшение воспалительной активности в печени, служат препараты, обладающие противовоспалительным и антиоксидантным действием. Их представителем служит Бицикллол, который по своей структуре относится к лигнанам.

Протективный эффект Бициклола был доказан в работах *in vitro* и *in vivo*, моделирующих различные формы повреждения печени четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, D-галактозамином и конкавалином А. Бицикллол угнетает продукцию фактора некроза опухоли активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности свободнорадикального повреждения (рис. 1) [8–18].

Клинические исследования демонстрируют способность Бициклола снижать активность сывороточных трансаминаз у пациентов с вирусными гепатитами, лекарственными поражениями печени и т. д. Доза, которая используется в клинической практике, – 75 мг/сут, иногда – по усмотрению врача – 150 мг/сут перорально, разделенная на три приема; продолжительность курса лечения от 12 нед., переносимость хорошая, профиль безопасности высокий [8–11].

Все эти данные послужили для нас основанием изучить опыт применения препарата Бицикллол как противовоспалительного средства у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии с

- **Рисунок 1.** Механизм действия Бициклола
 ● **Figure 1.** The mechanism of action of Bicycloal

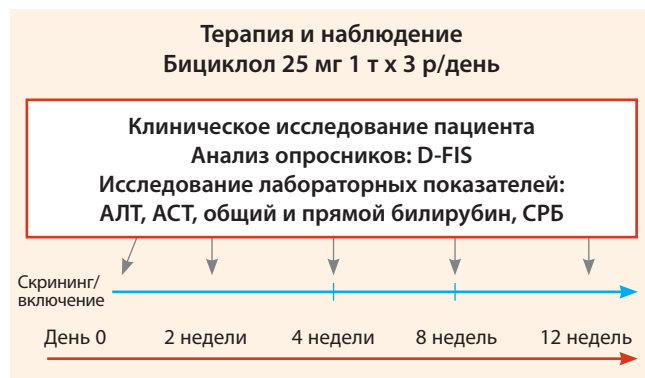


персистирующим повышением сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) в обычной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое несравнительное наблюдательное исследование опыта применения препарата Бициклол (активное вещество – бициклол, структура – лигнан) в качестве противовоспалительного средства в практике врача стационарного и амбулаторного звеньев у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии и повышенным уровнем сывороточных трансаминаз (далее – Программа) при условии компенсации функции печени (рис. 2).

- **Рисунок 2.** Дизайн наблюдательного исследования опыта применения препарата Бициклол у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (компенсированная функция) любой этиологии и повышенным уровнем сывороточных трансаминаз
- **Figure 2.** Design of an observational study of the experience of using Bicycloal in patients with chronic diffuse liver disease (compensated function) of any etiology and elevated serum transaminases



Критерии включения пациентов в Программу:

- Женщины и мужчины в возрасте от 18 до 75 лет с повышенным уровнем АЛТ относительно верхнего лимита нормы, указанного лабораторией, где выполнялось исследование.
- Установленный диагноз хронического диффузного заболевания печени любой этиологии, включая стадию цирроза без выраженных нарушений функции печени (MELD < 19, количество баллов по шкале Чайлда – Пью < 8).
- Пациенты, принимающие препарат Бициклол, или пациенты, которым лечащий врач назначил препарат Бициклол вне зависимости от фактора включения пациента в Программу.
- Желание и способность пациента принять участие в Программе и выполнять предписания врача.
- Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в Программе.

Критерии невключения пациентов в Программу.

- Пациент не может быть включен в Программу, если он будет соответствовать хотя бы одному из нижеперечисленных критериев:
- Возраст младше 18 и старше 75 лет.
 - Нормальный уровень АЛТ.
 - Отказ от участия в Программе и/или в подписании формы информированного согласия.
 - Существующая в анамнезе непереносимость назначенного лекарственного средства или любого из его компонентов.
 - Заболевания печени с признаками декомпенсации ее функции (MELD > 19, количество баллов по шкале Чайлда – Пью > 8).
 - Известная беременность и/или период кормления грудью.
 - Прием других препаратов, обладающих гепатотропным действием (урсодезоксихолевая кислота, сукцинат-содержащие препараты, на основе силимарина/сilibинина, содержащие эссенциальные фосфолипиды,

глицирризиновую кислоту, адеметионин, на основе куркумы и другие лекарственные средства/биологически активные добавки/нутрицевтические продукты с указанием в инструкции на гепатопротективное действие).

■ Онкологические заболевания любой этиологии и локализации, за исключением тех случаев, когда пациент успешно завершил курс лечения онкологического заболевания, снят с учета онкологом и заболевание может быть отнесено к категории перенесенных.

Критерии эффективности

Основные критерии эффективности: динамика активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) и СРБ на фоне лечения.

Дополнительные критерии эффективности: оценка самочувствия пациента по шкале D-FIS (табл. 3).

Длительность терапии Бициклолом 12 нед., суточная доза 75 мг в 3 приема.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ проведен с использованием методов описательной статистики. Все включенные в Программу пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата, оценены с точки зрения безопасности. Все включенные в Программу пациенты, которые полностью ее завершили в соответствии с назначением врача, считаются подлежащими мониторингу динамики изучаемых показателей и оценке удовлетворенности лечением. Обработка полученных результатов произведена с использованием статистического пакета программы SPSS-16.

Популяция Программы: анализ эффективности терапии Бициклолом в рамках Программы изучался у 51 пациента из трех исследовательских центров Российской Федерации (Москва, Санкт-Петербург, Ставрополь). Это мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет в произвольной гендерной и демографической пропорции с хроническими диффузными заболеваниями печени

любой этиологии без выраженных нарушений функции печени (MELD < 19, количество баллов по шкале Чайлда – Пью < 8). Характеристика пациентов на момент включения в Программу представлена в табл. 4. Соотношение мужчин и женщин – 1,3:1, средний возраст – 47,7 (±12,4) года. Стадия гепатита наблюдалась у 84,4% пациентов, стадия цирроза – у 15,6%, их медиана по шкале Чайлда – Пью составила 5 (5; 6) баллов, медиана по шкале MELD – 8 (7; 12,5) баллов, что соответствует нетяжелому течению хронического заболевания печени. Медиана продолжительности заболевания печени с момента постановки диагноза составила 6 (3; 11) лет.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) была причиной заболевания более чем у половины пациентов (56,8%), среднее значение ИМТ в изучаемой группе составило 30,4 ± 6 кг/м². На втором месте – сочетанные заболевания печени (17,6%), третье место в этиологической структуре заняли вирусные гепатиты: 9,8% – хронический гепатит С и по 1,9% – хронический гепатит В, В + Д и В + С + Д соответственно. Пациентов с алкогольной болезнью печени, лекарственным поражением печени и гепатитом неуточненной этиологии было по 3,9% соответственно.

Медиана АЛТ составила 90 ед/л (64; 129), при ВГН – 40 ед/л. Медиана АСТ – 63,7 ед/л (52; 91) при ВГН – 40 ед/л. Подавляющее большинство пациентов – участников Программы имело уровень АЛТ менее пятикратного превышения ВГН, они составили 88,3%, у них медиана АЛТ 79 ед/л (63,5; 105). Пациентов со значительным превышением АЛТ, т. е. в диапазоне от 5 х ВГН до 10 х ВГН было значительно меньше, а именно 11,7%, у них медиана АЛТ составила 325 ед/л (315,2; 369,7).

Выраженность системного воспаления у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени оценивалась по уровню С-реактивного белка (СРБ). Медиана СРБ составила 4 мг/л (2,7; 7) при ВГН – 5 мг/л. Доля пациентов с уровнем СРБ выше 5 мг/л – 45,2%, у них медиана СРБ составила 7 мг/л (6; 8).

● **Таблица 3.** Шкала оценки утомляемости D-FIS (D-FIS: Daily Fatigue Investigation Scale) [19]

● **Table 3.** D-FIS: Daily Fatigue Investigation Scale [19]

Из-за утомляемости	Не отмечаю (0)	Выражено незначительно (1)	Выражено довольно значительно (2)	Выражено весьма значительно (3)	Для меня это очень большая проблема (4)
Я медленно реагирую на происходящее					
Я вынужден/вынуждена меньше работать					
Я не хочу нагружать себя физически					
Мне трудно поддерживать физическую активность					
Я с трудом принимаю решения					
У меня снижено внимание					
Я медленно соображаю					
Я вынужден/вынуждена ограничивать свою физическую активность					
Общая сумма баллов					

● **Таблица 4.** Характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 51)

● **Table 4.** Characteristics of patients enrolled in the study (n = 51)

Параметр	Значение
Пол, м/ж (%)	29/22 (56,8/43,2)
Возраст, лет, М (СО)	47,7 (±12,4)
Рост, см, М (СО)	170,2 (±9,4)
Вес, кг, М (СО)	88,7 (±20,6)
ИМТ, кг/м ² , М (СО)	30,4 (±5,9)
Цирроз/гепатит, n (%)	8/43 (15,6/84,4)
НАЖБП, n (%)	29 (56,8)
Лекарственно-индуцированное поражение печени, n (%)	2 (3,9)
Алкогольная болезнь печени, n (%)	2 (3,9)
Гепатит С, n (%)	5 (9,8)
Гепатит В, n (%)	1 (1,9)
Гепатит В + Д, n (%)	1 (1,9)
Сочетанная этиология, n (%)	9 (17,6)
• ПБХ + АИГ, n (%)	1 (1,9)
• НАЖБП + лекарственный	2 (3,9)
• НАЖБП + лекарственный + алкогольный	1 (1,9)
• НАЖБП + гепатит С	3 (5,8)
• НАЖБП + гемохроматоз	1 (1,9)
• Хронический гепатит В + Д + С	1 (1,9)
Криптогенное заболевание печени	2 (3,9)
MELD, Ме (МКИ)	8 (7; 12,5)
Чайлда – Пью, Ме (мин. – макс.)	5 (5; 6)
Продолжительность заболевания, лет, Ме (МКИ)	6 (3; 11)
D-FIS, баллов, Ме (МКИ)	12 (8,2; 32,2)
АЛТ, Ед/л, Ме (МКИ)	90 (64; 129)
<5 x ВГН, n (%); Ме (МКИ)	45 (88,3); 79 (63,5; 105)
5–10 x ВГН, n (%); Ме (МКИ)	6 (11,7); 325 (315,2; 369,7)
>10 x ВГН, n (%); Ме (МКИ)	0
АСТ, Ед/л, Ме (МКИ)	63,7 (52; 91)
Общий билирубин, ммоль/л Ме (МКИ)	20 (17; 25)
Прямой билирубин, ммоль/л Ме (МКИ)	3,9 (2,8; 6,4)
С-реактивный белок, мг/л, Ме (МКИ)	4 (2,7; 7)
>ВГН, n (%); Ме (МКИ)	19 (45,2); 7 (6; 8)

АИГ – аутоиммунный гепатит; ж. – женщины; ИМТ – индекс массы тела; м. – мужчины; М – среднее; Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ПБХ – первичный билиарный холангит; СО – стандартное отклонение; DFIS – Daily Fatigue Impact Scale (шкала оценки усталости).

Субъективная оценка качества жизни пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени оценивалась с помощью шкалы оценки утомляемости D-FIS (Daily Fatigue Impact Scale, табл. 3). Медиана по шкале D-FIS составила 12 (8,2; 32,2) баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика АЛТ

В табл. 5 представлена динамика АЛТ на фоне приема препарата Бицикллол 75 мг/сут на протяжении 12 нед. Через 2 нед. от начала лечения данные об уровне АЛТ были получены у 50 пациентов из 51 (98%). Медиана АЛТ в этой точке составила 57 (42; 75) ед/л, $p < 0,001$ (критерий Уилкоксона), нормализация АЛТ (≤40 Ед/л) произошла у каждого пятого пациента (22%, $p = 0,057$). Через 4 нед. от начала приема препарата медиана АЛТ стала равной 40 (32; 51) ед/л, что было статистически значимо ниже, чем на 2-й нед. лечения, $p < 0,001$. Доля пациентов с нормализацией АЛТ увеличилась до 50,9%, что статистически значимо выше, чем на 2-й нед. лечения ($p < 0,001$). На 8-й нед. лечения медиана АЛТ составила 38 (30; 44) ед/л, что статистически значимо ниже, чем на 4-й нед. ($p < 0,001$). Доля пациентов с нормализацией АЛТ еще более возросла (62,5%, $p < 0,001$). Данные об уровне АЛТ на 8-й нед. были получены у 48 пациентов из 51. На 12-й нед. лечения медиана АЛТ снизилась до 32 (29; 39) ед/л, что статистически значимо ниже, чем на 8-й нед. ($p < 0,001$), а доля пациентов с нормализацией АЛТ увеличилась еще на 17% и составила к концу лечения 79,5% ($p < 0,001$).

В целом снижение АЛТ на протяжении всего периода лечения было статистически значимым ($p < 0,001$, критерий Фридмана), а доля пациентов с нормализацией АЛТ на фоне лечения увеличивалась от одной контрольной точки к другой.

Особый интерес представляли 6 (11,7%) пациентов с исходно высоким значением АЛТ (5–10 x ВГН). Через 2 нед. от начала приема Бициклола у одного из них произошла нормализация АЛТ, а три пациента перешли в подгруппу более низкого уровня данного показателя: <5 x ВГН. Через 4 нед. у всех 6 пациентов произошло снижение АЛТ: 4 пациента перешли в подгруппу < 5 x ВГН, а у 2 АЛТ нормализовалось. На 8-й нед. лечения АЛТ полностью нормализовалось у 3 пациентов, 2 пациента остались в подгруппе < 5 x ВГН и 1 пациент не сдал анализ крови. На 12-й нед. лечения из 6 пациентов кровь сдали 5: у 2 из них уровень

● **Таблица 5.** Динамика АЛТ на фоне приема препарата Бицикллол 75 мг/сут

● **Table 5.** Dynamics of ALT on the background of Bicyclol 75 mg/day intake

Параметры	До лечения	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	p**
N	51	50	51	48	49	
АЛТ, Ме (МКИ), Ед/л	90 (64; 129)	57 (42; 75)	40 (32; 51)	38 (30; 44)	32 (29; 39)	<0,001
p*	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
АЛТ ≤ 40 Ед/л, n (%)	2 (3,9)	11 (22)	26 (50,9)	30 (62,5)	39 (79,5)	–
p***		0,057	<0,001	<0,001	<0,001	–

* Критерий Уилкоксона. – ** Критерий Фридмана. – *** Критерий χ^2 . Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; N – количество пациентов; p – статистическая значимость.

АЛТ не нормализовался, но был значительно ниже исходного ($<5 \times \text{ВГН}$), а у 3 пациентов АЛТ приобрела нормальное значение (табл. 6).

● **Таблица 6.** Динамика АЛТ в подгруппе пациентов $5-10 \times \text{ВГН}$
● **Table 6.** ALT dynamics in a subgroup of patients $5-10 \times \text{ULN}$

Параметр	До лечения	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.
п, %	6 (11,7)	2 (4)	0	0	0
АЛТ $< 5 \times \text{ВГН}$	–	3 (50)	4 (66,6)	2 (40)	2 (40)
АЛТ ≤ 40 , п (%)	–	1 (16,6)	2 (33,4)	3 (60)	3 (60)

п – абсолютное число.

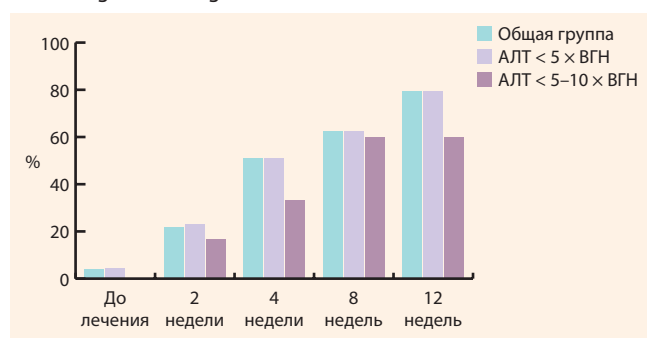
Таким образом, мы наблюдали аналогичную тенденцию в сравнении в общей группой: АЛТ последовательно снижалась от одной временной точки Программы к другой и у половины пациентов полностью нормализовалась к концу 12-й нед.

Процесс нормализации АЛТ, согласно временным контрольным точкам программы, проиллюстрирован на рис. 3.

По результатам корреляционного анализа не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между исходными параметрами и нормализацией АЛТ на протяжении всего периода наблюдения (табл. 7).

● **Рисунок 3.** Доля пациентов с нормализацией АЛТ на фоне лечения в общей группе и подгруппах согласно степени увеличения показателя

● **Figure 3.** Share of patients with normalization of ALT on the background of treatment in the general group and subgroups according to the degree of increase of the index



● **Таблица 8.** Динамика АСТ на фоне приема препарата Бицикллол 75 мг/сут

● **Table 8.** Dynamics of AST level on the background of Bicyclol 75 mg/day intake

Параметры	До лечения	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	p**
N	51	50	51	48	49	
АСТ, Ме (МКИ), Ед/л	61 (49; 88)	47 (35; 60)	37 (32; 46)	34 (26; 37,8)	30 (26; 34)	$<0,001$
p*	–	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	0,004	–
АСТ ≤ 40 Ед/л, п (%)	4 (7,8)	21 (42)	32 (62,7)	39 (82,2)	44 (89,7)	–
p***		0,01	0,001	$<0,001$	$<0,001$	–

* Критерий Уилкоксона. – ** Критерий Фридмана. – *** Критерий χ^2 . Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; N – количество пациентов; p – статистическая значимость; r – коэффициент корреляции; p – статистическая значимость.

● **Таблица 7.** Корреляционный анализ параметров, ассоциированных с нормализацией АЛТ

● **Table 7.** Correlation analysis of parameters associated with ALT normalization

Параметры	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.
Пол, r (p)	–0,03 (0,79)	–0,14 (0,32)	0,01 (0,93)	–0,08 (0,58)
Возраст, r (p)	0,01 (0,89)	0,7 (0,6)	0,09 (0,51)	–0,04 (0,78)
Рост, r (p)	–0,16 (0,24)	–0,21 (0,12)	–0,11 (0,43)	–0,12 (0,38)
Вес, r (p)	–0,05 (0,71)	–0,27 (0,5)	–0,19 (0,2)	–0,18 (0,2)
ИМТ, r (p)	–0,02 (0,84)	–0,23 (0,9)	0,13 (0,38)	–0,18 (0,2)
MELD, r (p)	–0,56 (0,11)	–0,21 (0,58)	0 (1)	–0,21 (0,64)
Чайлда – Пью, r (p)	0,35 (0,43)	0,25 (0,57)	0,25 (0,57)	0,16 (0,72)
D-FIS, r (p)	0,12 (0,48)	–0,11 (0,5)	0,18 (0,59)	0,28 (0,1)

r – коэффициент корреляции; p – статистическая значимость.

Динамика АСТ

В табл. 8 представлена динамика АСТ на фоне приема Бициклола 75 мг/сут.

Через 2 нед. от начала лечения данные об уровне АСТ были получены у 50 пациентов из 51, медиана АСТ статистически значимо снизилась: с 61 (49; 88) ед/л исходно до 47 (35; 60) ед/л ($p < 0,001$; критерий Уилкоксона).

Через 4 нед. от начала лечения медиана АСТ составила 37 (32; 46) ед/л, что статистически значимо ниже уровня АСТ на 2-й нед. ($p < 0,001$; критерий Уилкоксона). Доля пациентов с нормальным уровнем АСТ составила 62,7%.

На 8-й нед. лечения медиана АСТ нормализовалась и составила 34 (26; 37,8) ед/л ($p < 0,001$; критерий Уилкоксона), а доля пациентов с нормальным уровнем АСТ достигла 82,2% ($p < 0,001$; критерий χ^2). К 12-й нед. медиана АСТ составила 30 (26; 34) ед/л ($p = 0,004$; критерий Уилкоксона), а доля пациентов с нормальной АСТ – 89,7%.

У четырех пациентов исходный уровень АСТ был высоким, т. е. в интервале от 5 до $10 \times \text{ВГН}$. Все они имели нормальное значение АСТ к завершению Программы, т. е. через 12 нед. лечения Бициклолом.

По результатам корреляционного анализа ни один исходный параметр не коррелировал с нормализацией АСТ на протяжении всего периода лечения (табл. 9).

● **Таблица 9.** Корреляционный анализ параметров, ассоциированных с нормализацией АСТ

● **Table 9.** Correlation analysis of parameters associated with AST normalization

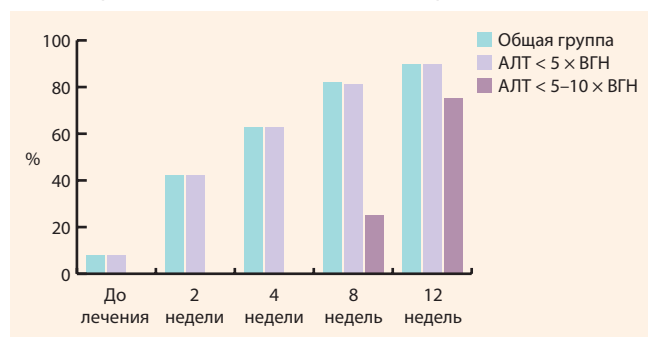
Параметры	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.
Пол, г (р)	-0,04 (0,77)	-0,01 (0,91)	0,02 (0,85)	-0,01 (0,89)
Возраст, г (р)	-0,03 (0,82)	0,04 (0,77)	0,01 (0,91)	0,03 (0,79)
Рост, г (р)	0,14 (0,29)	0,1 (0,94)	0,21 (0,13)	0,11 (0,45)
Вес, г (р)	-0,06 (0,65)	-0,04 (0,77)	-0,08 (0,54)	-0,09 (0,5)
ИМТ, г (р)	-0,07 (0,58)	-0,01 (0,93)	-0,16 (0,27)	-0,1 (0,49)
MELD, г (р)	0,05 (0,89)	0,42 (0,26)	0,32 (0,47)	0,32 (0,47)
Чайлда – Пью, г (р)	0,64 (0,11)	0,47 (0,28)	0,25 (0,57)	0,25 (0,57)
D-FIS, г (р)	0,17 (0,31)	0,17 (0,31)	0,15 (0,37)	0,05 (0,76)

г – коэффициент корреляции; р – статистическая значимость.

Таким образом, на фоне приема Бициклола 75 мг/сут в динамике АСТ отмечалась аналогичная для динамики АЛТ тенденция к быстрому снижению показателя: через 2 нед. от начала лечения и далее от одной временной точки к другой, до финальной – 12 нед. ($p < 0,001$; критерий Фридмана; рис. 4).

● **Рисунок 4.** Доля пациентов с нормализацией АСТ на фоне лечения в разных группах

● **Figure 4.** Percentage of patients with AST normalization on the background of treatment in different groups



С-реактивный белок

Согласно исходной характеристике выборки (табл. 4), доля пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) > 5 мг/л (т. е. уровень СРБ > 1 × ВГН) составила 45,2%, их медиана показателя – 7 (6; 8) мг/л. На фоне лечения Бициклолом в каждой временной точке Программы доля пациентов с уровнем СРБ более верхней границы нормы

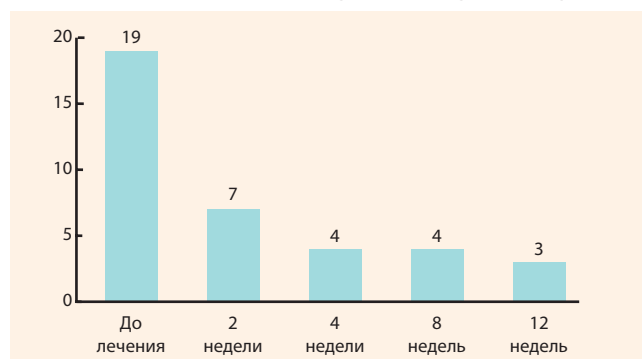
● **Таблица 10.** Эффект применения Бициклола на уровень СРБ

● **Table 10.** Effect of Bicyclol use on the CRP level

Параметр	До начала лечения	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	p*
СРБ Ме (МКИ), мг/л	7 (6; 8)	4,8 (3; 8,3)	3,8 (1,7; 6,2)	4,3 (1,5; 5,7)	2,5 (1,7; 5)	<0,001
p**	–	0,004	0,003	0,888	0,373	–

● **Рисунок 5.** Эффект применения бициклола на уровень СРБ, выраженный в количестве пациентов с нормализацией данного показателя в динамике согласно дизайну Программы

● **Figure 5.** The effect of applying bicyclol on the CRP level, expressed in the number of patients with normalization of this parameter in dynamics according to the Program design



уменьшалась (табл. 10, рис. 5), статистически значимый результат проявился через 2 и 4 нед. от начала лечения.

Таким образом, лечение Бициклолом приводило к снижению уровня СРБ, что говорит о способности препарата уменьшать признаки системного воспаления, которое всегда имеет место при хронических диффузных заболеваниях печени.

Оценка общего самочувствия пациентов по опроснику D-FIS

Для оценки общего самочувствия пациентов использовался опросник D-FIS, который заполнили 36 пациентов – участников Программы. Через 4 нед. лечения Бициклолом повторно данный опросник заполнили 35 пациентов, через 12 нед. – 32 пациента. Результаты отражены в табл. 11.

Медиана D-FIS через 4 нед. от начала лечения снизилась с 12 (8,2; 32,2) до 8 (5; 29) баллов ($p < 0,001$), через 12 нед. – до 6,5 (3; 28,5) балла ($<0,001$).

С целью определения факторов, которые могут влиять на степень утомляемости по шкале D-FIS, проведен корреляционный анализ с исходными параметрами, анализируемыми в данном исследовании (табл. 12).

По результатам проведенного корреляционного анализа обнаружено, что единственным показателем, положительно коррелирующим с D-FIS, был уровень СРБ, что подчеркивает роль системного воспаления в происхождении одного из наиболее распространенных общих симптомов при хронических заболеваниях печени – утомляемости.

● **Таблица 11.** Оценка общего самочувствия пациентов по опроснику D-FIS

● **Table 11.** Assessment of the overall well-being of patients according to the D-FIS questionnaire

Параметр	До начала лечения	Через 4 нед.	Через 12 нед.	p**
D-FIS, Me (МКИ)	12 (8,2; 32,2)	8 (5; 29)	6,5 (3; 28,5)	<0,001
p*	-	<0,001	<0,001	-

* Критерий Уилкоксона. – ** Критерий Фридмана. D-FIS – daily fatigue impact scale.

● **Таблица 12.** Корреляционный анализ параметров, ассоциированных с D-FIS

● **Table 12.** Correlation analysis of parameters associated with D-FIS

Параметры	Коэффициент корреляции	p
Пол	-0,14	0,4
Возраст	0,08	0,63
Рост	-0,23	0,16
Вес	-0,18	0,23
ИМТ	-0,08	0,6
Цирроз печени	0,01	0,92
Продолжительность заболевания	-0,02	0,89
MELD	-0,2	0,65
Чайлда – Пью	-	-
ВАШ	-0,13	0,43
АЛТ	-0,12	0,45
АСТ	-0,16	0,34
О. билирубин	0,21	0,2
СРБ	0,39	0,02

r – коэффициент корреляции; p – статистическая значимость.

Фиброз (дополнительные ретроспективные данные)

Динамика фиброза была дополнительно изучена у 10 пациентов, которые получали Бицикллол в дозе 150/75 мг/сут в течение 6 мес. Анализ сделан на основании ретроспективных данных. Все пациенты имели хронические диффузные заболевания печени (1 – криптогенный гепатит, 5 – стеатогепатит, 3 – хронический гепатит С, 1 – хронический гепатит В). У 9 пациентов оценка степени выраженности фиброза проводилась с использованием неинвазивного патентованного теста «Фибромакс», у 1 пациента – на аппарате «Фиброскан». Исследования выполнены дважды: на момент начала терапии и через 24 нед. после ее окончания. Сопутствующая терапия: один из трех пациентов с хроническим гепатитом С и фиброзом 3-й степени на момент начала лечения, помимо Бициклола, получил 12-недельный курс противовирусной терапии комбинированным препаратом Викайра-пак. Результаты изучения динамики фиброза отражены в табл. 13.

В данной выборке пропорция пациентов с уменьшением степени выраженности фиброза на единицу после

24 нед. лечения Бициклолом оказалась статистически значимой. Однако небольшая и разнородная выборка служит основанием для дальнейших исследований этого эффекта с тщательно спланированным дизайном исследования.

Безопасность

На фоне приема Бициклола в дозировке 75/150 мг/сут на протяжении 12/24 нед. не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В повседневной клинической практике врач постоянно встречает пациентов с высокими сывороточными трансаминазами (аланиновой и/или аспарагиновой). АЛТ относят к высокодостоверным маркерам повреждения гепатитов. Во всех клинических случаях врач должен провести дифференциальный диагноз, выявить этиологический фактор, попытаться его устранить и выбрать оптимальную лечебную тактику. Нередко бывает так, что параллельно с этим процессом пациенту необходимо назначить терапию с целью уменьшения воспалительного компонента заболевания и степени субъективного страдания. В таких ситуациях оптимальны препараты с противовоспалительным/антиоксидантным потенциалом, которые могут оказать быстрый и клинически значимый эффект. К таким лекарственным соединениям относится Бицикллол (Beijing Union Pharmaceutical Factory) – препарат с выраженной противовоспалительной активностью, по своей структуре являющийся лигнаном.

Протективный эффект Бициклола был доказан в моделях in vitro и in vivo, моделирующих различные формы повреждения печени четыреххлористым углеродом, ацетаминифеном, D-галактозамином и конкавалином А. Бицикллол угнетает продукцию фактора некроза опухоли активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности свободнорадикального повреждения. Клинические исследования демонстрируют способность Бициклола снижать активность сывороточных трансаминаз у пациентов с вирусными гепатитами, лекарственными поражениями печени и т.д. Доза, которая используется в клинической практике, – 75 мг/сут, иногда – 150 мг/сут

● **Таблица 13.** Изменение пропорции пациентов с разной степенью выраженности фиброза на фоне лечения Бициклолом

● **Table 13.** Changes in the proportion of patients with different degrees of fibrosis in the background of Bicyclol treatment

Степень фиброза	До лечения	После лечения	p (критерий МакНемара)
F3, n (%)	8 (80,0)	0	<0,0001
F2, n (%)	2 (20,0)	10 (100)	0,001
F1, n (%)	0	0	
F0, n (%)	0	0	

перорально, разделенная на три приема; продолжительность курса лечения от 12 нед., переносимость хорошая, профиль безопасности высокий.

На основании этих данных было выполнено несравнительное наблюдательное исследование изучения опыта применения препарата Бициклор в качестве противовоспалительного средства в практике врача стационарного и амбулаторного звеньев у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии, ее компенсированной функцией и повышенным уровнем сывороточных трансаминаз, а именно АЛТ, на старте с включением 51 пациента. Все пациенты получали лечение Бициклолом в суточной дозе 75 мг перорально в течение 12 нед. Согласно полученным результатам уровень АЛТ и АСТ у пациентов статистически значительно снизился уже через 2 нед. лечения с сохранением этой тенденции во всех временных точках (2, 4, 8, 12 нед.). По окончании лечения (через 12 нед.) число пациентов с нормальным значением АЛТ и АСТ составило 79,5 и 89,7% соответственно ($p < 0,001$). Эта закономерность наблюдалась у всех пациентов независимо от исходного уровня показателей и кратности превышения верхней границы нормы, а именно менее или более 5 раз.

Полученные результаты согласуются с литературными данными, согласно которым Бициклор снижает активность сывороточных трансаминаз у пациентов с заболеванием печени любой этиологии [8–11].

Важно, что по результатам нашего исследования снижение АЛТ и АСТ не коррелировало с какими-либо исходными данными пациентов: причиной повреждения печени и стадией заболевания, полом, возрастом пациента, его ИМТ, а было исключительно обосновано проводимым лечением. Этот факт свидетельствует в пользу противовоспалительного действия Бициклола, что подтверждается также статистически значимым снижением основного маркера системного воспаления – СРБ ($p < 0,001$) и его клинического эквивалента – утомляемости ($p < 0,001$). Утомляемость (усталость, слабость) — это симптом, который наиболее часто наблюдается у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Концепция системного воспаления – патофизиологическая основа утомляемости при хронических заболеваниях печени – представляется универсальной, поскольку печень содержит очень большое количество резидентных макрофагов (клеток Купфера). Они наряду с другими клетками (гепатоцитами, stellatными клетками и т. д.) продуцируют цитокины, поступающие в системную циркуляцию. При хронических

диффузных заболеваниях печени уровни провоспалительных цитокинов повышены [20], при этом связь между концентрацией циркулирующих провоспалительных цитокинов и неспецифическими симптомами: утомляемостью (слабостью), нарушениями сна, болью, депрессивным настроением – доказана [21, 22]. В нашей работе для оценки усталости применялась простая и информативная шкала D-FIS (Daily Fatigue Scale) [19].

Антифибротическое действие Бициклола оценивалось ретроспективно на другой группе пациентов, которые получали препарат в течение 24 нед. Согласно применению патентованных методов неинвазивной диагностики фиброза («Фибромакс» и «Фиброскан»), фиброз у всех пациентов уменьшился на 1 балл. Однако малая и разнородная выборка дает основания для взвешенного отношения к результату и требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в клинической практике АЛТ служит основным маркером воспаления печеночной ткани. Персистирующее повышение АЛТ – независимый фактор риска летального исхода при заболеваниях печени.

Применение препарата Бициклор приводит к уменьшению локального и системного воспаления при хронических диффузных заболеваниях печени вне зависимости от их этиологии: уровень АЛТ статистически значительно снижается от исходного уже через 2 нед. лечения, так же как и уровень СРБ.

Применение препарата Бициклор приводит к улучшению общего состояния пациентов посредством уменьшения утомляемости согласно шкале D-FIS

Субъективное состояние пациентов зависит от системного воспаления: выявлена корреляционная связь между ощущением утомляемости согласно шкале D-FIS и системным воспалением согласно значению СРБ.

Вместе с тем 24 нед. лечения Бициклолом демонстрируют антифибротический эффект.

Бициклор может с успехом применяться в различных клинических ситуациях параллельно с обследованием пациента, направленным на правильный диагноз и прогноз, и выступать в качестве самостоятельной или адъювантной терапии.



Поступила / Received 24.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 07.08.2020

Принята в печать / Accepted 10.08.2020

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Федосина Е.А., Павлов Ч.С. *Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 176 с. Режим доступа: <https://www.rsls.ru/files/news/Present2208.pdf>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Fedosina E.A., Pavlov C.H.S. *Algorithms of diagnostics and treatment in hepatology*. Moscow: MEDpress-Inform; 2016. 176 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rsls.ru/files/news/Present2208.pdf>.
- Kwo P.U., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18–35. doi: 10.1038/bmj.38050.593634.63.
- Ruhl C.E., Everhart J.E. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology*. 2012;55(2):447–454. doi: 10.1002/hep.24725.
- Arndt V., Brenner H., Rothenbacher D., Zschenderlein B., Fraisse E., Fliehn T.M. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998;71:405–412. doi: 10.1007/s004200050299.
- Chang Kim Hyeon, Mo Nam Chung, Ha Jee Sun, Hyub Han Kwang, Dae Kyu Oh, Il Suh. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328:983. doi: 10.1136/bmj.38050.593634.63.

6. Lee T.H., Kim W.R., Benson J.T., Thorneau T.M., Melton III L.J. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology*. 2008;47(3):880–887. doi: 10.1002/hep.22090.
7. Ruhl C.E., Everhart J.E. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology*. 2009;136(2):477–485. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.052.
8. Shang W., Feng Y., Li J., Wang X., Xie H., Feng G. Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation. *Open Medicine*. 2017;12(1):62–69. doi: 10.1515/med-2017-0012.
9. Naqiong W., Liansheng W., Zhanying H., Yuanlin G., Chenggang Z., Ying G. et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit*. 2017;23:5760–5766. doi: 10.12659/msm.904090.
10. Zhang Y., Xie Y., Zhang Y., Liu Y., Zhuang Y. Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without Bicyclol tablets. *Biomed Rep*. 2016;5(5):595–600. doi: 10.3892/br.2016.765.
11. Xie W., Shi G., Zhang H., Zhao G., Yu Z., Lang Z. et al. A randomized, multi-center, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol. *Hepatol Int*. 2012;6(2):441–448. doi: 10.1007/s12072-011-9294-7.
12. Wang Y., Nie H., Zhao X., Qin Y., Gong X. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *BMC Cancer*. 2016;16:742. doi: 10.1186/s12885-016-2767-2.
13. Li M., Liu G.-T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *WJG*. 2004;10(12):1775–1779. doi: 10.3748/wjg.v10.i12.1775.
14. Liu G.-T., Li Y., Wei H.-L., Lu H., Zhang H., Gao Y.-G. et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: A preclinical study. *WJG*. 2005;11(5):665–671. doi: 10.3748/wjg.v11.i5.665.
15. Bao Xiu-qi, Liu Geng-tao. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactose-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010;31(2):219–226. doi: 10.1038/aps.2009.194.
16. Cui J., Li Z., Qian L., Gao Q., Xue M., Lou Xia-e et al. Reducing the oxidative stress mediates the cardioprotection of bicyclol against ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2013;14(6):487–495. doi: 10.1631/jzus.B1200263.
17. Green R.M., Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1367–1384. doi: 10.1053/gast.2002.36061.
18. Malakouti M., Kataria A., Ali S.K., Schenker S. Elevated Liver Enzymes in Asymptomatic Patients – What Should I Do? *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):394–403. doi: 10.14218/JCTH.2017.00027.
19. Fisk J.D., Doble S.E. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res*. 2002;11(3):263–272. doi: 10.1023/a:1015295106602.
20. Swain M.G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):181–188. doi: 10.1155/2006/624832.
21. Kiecolt-Glaser J.K., McGuire L., Robles T.F., Glaser R. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: Back to the future. *Psychosom Med*. 2002;64(1):15–28. doi: 10.1097/00006842-200201000-00004.
22. Larson S.J., Dunn A.J. Behavioral effects of cytokines. *Brain Behav Immun*. 2001;15(4):371–387. doi: 10.1006/brbi.2001.00643.

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; ORCID: 0000-0001-8913-140X; e-mail: liver.orc@mail.ru

Луньков Валерий Дмитриевич, аспирант 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; ORCID: 0000-0002-9562-796X; e-mail: vdlunkov@gmail.com

Гейвандова Наталья Иогановна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-5920-5703; e-mail: ngeyvandova@yandex.ru

Пальгова Людмила Константиновна, д.м.н., профессор Центра гастроэнтерологии и гепатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0002-1104-7096; e-mail: L_Palgova@mail.ru

Пирогова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель Центра гастроэнтерологии, гепатологии, нутрициологии, общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Лотос»; 545080, Россия, Челябинск, ул. Труда, д. 187Б; ORCID: 0000-0003-1278-3746; e-mail: irina_pirogova@inbox.ru

Прашнова Мария Константиновна, к.м.н., ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0002-5402-8266; e-mail: prashnova@mail.ru

Марченко Наталья Валерьевна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID: 0000-0002-6738-6417; e-mail: Dr.marchenko@gmail.com

Зиновьева Евгения Николаевна, к.м.н., доцент, главный врач, общество с ограниченной ответственностью «ПолиКлиника «ЭКСПЕРТ»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63; ORCID: 0000-0001-7859-7124; e-mail: Enzinovyeva@mail.ru

Ильчишина Татьяна Алексеевна, к.м.н., ведущий гастроэнтеролог, многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника»; 1952796, Россия, Санкт-Петербург, пр. Ударников, д. 19/1; ORCID: 0000-0002-2327-5248; e-mail: Ita17@mail.ru

Ивашкин Владимир Трофимович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой 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; ORCID: 0000-0002-6815-6015; e-mail: ivashkin.vt@gmail.com

Корой Павел Владимирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: paule75@yandex.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; ORCID: 0000-0001-8913-140X; e-mail: liver.orc@mail.ru

Valeriy D. Lunkov, Postgraduate of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named N.V. Sklifosovsky, 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; ORCID: 0000-0002-9562-796X; e-mail: vdlunkov@gmail.com

Natalia I. Geyvandova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-5920-5703; e-mail: ngeyvandova@yandex.ru

Lyudmila K. Palgova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Center for Gastroenterology and Hepatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St Petersburg University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-1104-7096; e-mail: L_Palgova@mail.ru

Irina Yu. Pirogova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Gastroenterology, Hepatology, Nutritiology, Lotus Medical Center LLC; 187B, Trud St., Chelyabinsk, 545080, Russia; ORCID: 0000-0003-1278-3746; e-mail: irina_pirogova@inbox.ru

Mariya K. Prashnova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Scientific, Clinical and Educational Centre for Gastroenterology and Hepatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St Petersburg University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-5402-8266; e-mail: prashnova@mail.ru

Natalia V. Marchenko, Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist of the Outpatient Center for Transplantation, Hepatology and Nephrology, Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 70, Leningradskaya St., Pesochny village, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-6738-6417; e-mail: Dr.marchenko@gmail.com

Evgeniya N. Zinovieva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Medical Officer, Polyclinic EXPERT LLC; 63, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; ORCID: 0000-0001-7859-7124; e-mail: Enzinovyeva@mail.ru

Tatiana A. Ilchishina, Cand. of Sci. (Med.), leading gastroenterologist, multidisciplinary medical holding "SM Clinic"; 19/1, Udamnikov Ave., St Petersburg, 1952796, Russia; ORCID: 0000-0002-2327-5248; e-mail: Ita17@mail.ru

Vladimir T. Ivashkin, academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, 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; ORCID: 0000-0002-6815-6015; e-mail: ivashkin.vt@gmail.com

Pavel V. Koroy, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: paule75@yandex.ru

Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде

А.О. Бугверов^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5041-3466, e-mail: bcl72@yandex.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Причины персистенции симптоматики после холецистэктомии (ХЭ) могут быть разделены на четыре группы: 1) погрешности операции; 2) рецидив холелитиаза; 3) функциональные нарушения, обусловленные удалением желчного пузыря (транзиторные либо персистирующие); 4) патология, не связанная с ХЭ. У 20–40% пациентов после ХЭ сохраняется билиарная боль, в большинстве случаев обусловленная дисфункцией сфинктера Одди (ДСО). ДСО подразделяется на билиарный, панкреатический, двупротоковый типы, а также панкреато-билиарный рефлюкс. В основе ДСО лежит повышение давления в сфинктере, что ведет к росту внутривисцерального давления и, как следствие, возникновению билиарной либо панкреатической боли. Кроме того, из-за механического нарушения иннервации изменяются непосредственные сократительные эффекты влияния холецистокинина на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей. Гипертензия панкреатической части сфинктера Одди может обуславливать не только возникновение функциональной боли панкреатического типа, но и развитие рецидивирующего панкреатита. Типичными для ДСО являются анамнестические данные, характерные для функциональной патологии пищеварительной системы, такие как длительность симптоматики, отсутствие органической патологии, множественные жалобы, непрогрессирующее течение, провоцирующая роль психоэмоциональных факторов. С практической точки зрения клиническими критериями ДСО могут служить: 1) приступ билиарной или панкреатической боли; 2) транзиторное повышение активности печеночных или панкреатических ферментов; 3) транзиторное расширение общего желчного или главного панкреатического протока. В случае затрудненного дифференциального диагноза целесообразно эндоскопическое ультразвуковое исследование. Основу лечения составляют спазмолитические средства и урсодезоксихолевая кислота, особенно при выявлении билиарного сладжа и микролитиаза. Показания к хирургическому лечению должны иметь веское обоснование.

Ключевые слова: холецистэктомия, абдоминальная боль, дисфункция сфинктера Одди, диагностика, лечение

Для цитирования: Бугверов А.О. Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде. *Медицинский совет*. 2020;(15):90–95. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-90-95.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Sphincter of Oddi dysfunction in the post-cholecystectomy period

Alexey O. Bueverov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5041-3466, e-mail: bcl72@yandex.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

The persistent post-cholecystectomy (CE) symptoms can be divided into four groups: 1) surgical errors; 2) recurrence of cholelithiasis; 3) functional disorders due to removal of the gallbladder (transient or persistent); 4) pathology not associated with CE. Biliary pain persists in 20–40% of patients after CE, in most cases caused by sphincter of Oddi dysfunction (SOD). SOD is subdivided into biliary, pancreatic, two-duct types, as well as pancreatobiliary reflux. The SOD is rooted in the increased pressure in the sphincter, which leads to the increased intraductal pressure and, as a result, to the occurrence of biliary or pancreatic pain. In addition, the direct contractile effects of cholecystokinin on smooth muscles of the biliary tract change due to mechanical disturbance of innervation. Hypertension of the pancreatic part of the sphincter of Oddi can cause not only the occurrence of functional pain of the pancreatic type, but also the development of recurrent pancreatitis. SOD is characterized by typical anamnestic data that are common to the functional pathology of the digestive system, such as duration of symptoms, absence of organic pathology, multiple complaints, a non-progressive course, the provoking role of psychoemotional factors. From a practical standpoint, the clinical criteria for SOD can be: 1) an attack of biliary or pancreatic pain; 2) a transient increase in the activity of hepatic or pancreatic enzymes; 3) transient expansion of the common bile or major pancreatic duct. If it is difficult to differentiate diagnosis, endoscopic ultrasonography is advisable. Antispasmodics and ursodeoxycholic acid form the basis of the treatment, especially when biliary sludge and microlithiasis are detected. There must be strong arguments for the surgical treatment.

Keywords: cholecystectomy, abdominal pain, sphincter of Oddi dysfunction, diagnosis, treatment

For citation: Bueverov A.O. Sphincter of Oddi dysfunction in the postcholecystectomy period. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):90–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-90-95.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным разных источников, от 5 до 50% больных, перенесших холецистэктомию (ХЭ), продолжают предъявлять жалобы, аналогичные таковым до операции или изменившиеся по характеру и интенсивности [1–5]. Многим из них, особенно в России и в странах, входивших в состав СССР, автоматически устанавливается диагноз «постхолецистэктомический синдром» без детального анализа обуславливающих его причин. Формально такой диагноз имеет право на существование (шифр в МКБ-10 K91.5), но при этом остается неясным выбор программы лечения пациента.

Причины персистирования симптоматики после ХЭ могут быть разделены на четыре группы:

- 1) погрешности операции (травматическая стриктура холедоха, длинная культя пузырного протока, неустраненный холедохолитиаз и др.);
- 2) рецидив холелитиаза;
- 3) функциональные нарушения, связанные с удалением желчного пузыря:
 - а) транзиторные,
 - б) персистирующие;
- 4) сопутствующая патология, напрямую не связанная с ЖКБ или другими заболеваниями, послужившими причиной для ХЭ.

Собственно к постхолецистэктомическому синдрому можно отнести лишь подгруппу 3б, которая в подавляющем большинстве случаев представлена дисфункцией сфинктера Одди (ДСО).

Сфинктер Одди (СО) – это фиброзно-мышечный футляр, окружающий конечные участки общего желчного и панкреатического протоков и общий канал в месте их прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки. В 85% случаев общий желчный и главный панкреатический протоки впадают в двенадцатиперстную кишку единым соустьем. СО выполняет координирующую функцию, регулируя ток желчи по внутрипеченочным и внепеченочным желчным протокам в двенадцатиперстную кишку, а также поступления в нее панкреатического секрета.

ДСО – состояние, характеризующееся частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера. ДСО может иметь как органическую, так и функциональную природу, клинически проявляясь нарушением оттока желчи и/или панкреатического секрета.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ

По природе нарушений ДСО делится на стеноз и функциональный спазм сфинктера. В свою очередь, функциональный спазм подразделяется на первичный и вторичный (например, на фоне желчнокаменной болезни). Обычно под термином ДСО подразумевают первичный функциональный спазм сфинктера Одди [1]. В Римских критериях IV 2016 г. фигурирует термин «функциональное билиарное расстройство», включающее функциональную билиарную боль, функциональное расстройство желчного пузыря, функциональное расстройство СО билиарного и панкреатического типа [3]. Во избежание терминологической путаницы мы будем использовать термин ДСО.

Наиболее распространенная клиничко-патогенетическая классификация предусматривает выделение следующих типов ДСО: 1) билиарный; 2) панкреатический; 3) двупротоковый; 4) билиарно-панкреатический рефлюкс (табл. 1).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ДСО среди взрослых, по некоторым данным, достигает 15%, увеличиваясь с возрастом [2, 6, 7]. Повышенное давление в сфинктере большого дуоденального соска отмечается у 40% больных ЖКБ и у 10–20% больных идиопатическим панкреатитом.

Считается, что на долю ДСО приходится более чем 70% всех случаев функциональных билиарных расстройств. Это не в последнюю очередь связано с высокой частотой выполнения ХЭ – 2,5 млн вмешательств в мире ежегодно (!). Следует учитывать, что 2/3 всех случаев функциональной патологии желчевыводящих путей сочетаются с заболеваниями пищеварительного тракта, в первую очередь функциональной природы [3, 5, 6].

● **Таблица 1.** Клиничко-патогенетическая классификация ДСО

● **Table 1.** Clinical and pathogenetic classification of SOD

Тип/симптомы	Билиарный (I тип)	Панкреатический (II тип)	Двупротоковый (III тип)	Билиарно-панкреатический рефлюкс (IV тип)
Абдоминальная боль	Загрудинная боль	Эпигастральная боль	I + II	Как при II типе
Иррадиация	Спина (центр)	Спина (левая часть) или неопределенная	I + II	Как при II типе
Дебют	После жирной пищи	После любой пищи	I + II	Ночью или утром
Желтуха	±	–	±	–
АЛТ/АСТ	±	–	+	±
Амилаза	–	+	±	+
Расширение ОЖП	≥ 10 мм	< 10 мм	≥ 10 мм	≥ 10 мм
Расширение ГПП	–	++	+	+

По данным литературы, у 20–40% пациентов, перенесших ХЭ, сохраняются жалобы на билиарную боль. Из 700 тыс. больных в США после ХЭ симптоматика персистирует у 280 тыс. Причины постхолецистэктомических эпизодических и персистирующих симптомов приведены в табл. 2. В основе эпизодических жалоб лишь в 1–3% случаев лежат хирургические осложнения, в 16–58% – функциональные расстройства [8].

● **Таблица 2.** Причины абдоминальной симптоматики в постхолецистэктомическом периоде

● **Table 2.** Causes of abdominal symptoms in the postcholecystectomy period

Симптомы	
Эпизодические	Постоянные
- ДСО - Осложнения оперативного вмешательства - Психопатология (стресс)	- Резидуальные или вновь образовавшиеся конкременты - Сопутствующая патология - Психопатология (дистресс) - ДСО

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Истинный анатомический стеноз СО и большого дуоденального (фатерова) соска возникает вследствие воспаления и фиброза, а также при опухолях фатерова соска дистальной части протока, закупорке камнями, слизистыми пробками. Развитию воспалительных и фиброзных изменений способствуют прохождение мелких камней или билиарного сладжа по общему желчному протоку, а также, возможно, рецидивы панкреатита.

В основе ДСО лежит повышение давления в сфинктере, что ведет к росту внутрипротокового давления и, как следствие, возникновению билиарной либо панкреатической боли. В норме повышение давления в желчном пузыре приводит к релаксации СО. Прерывание холецистосфинктерического рефлекса после ХЭ значимо влияет на изменение ответа сфинктера на холецистокинин [9, 10]. После удаления желчного пузыря даже умеренное сокращение сфинктера Одди обуславливает существенное повышение давления в желчевыводящих путях, что клинически проявляется возникновением боли.

Кроме того, из-за механического нарушения иннервации изменяются непосредственные сократительные эффекты влияния холецистокинина на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей. Дискоординация желчеоттока может приводить к другим нарушениям функционирования пищеварительной системы. Гипертензия же панкреатической части СО влечет за собой не только возникновение функциональной боли панкреатического типа, но и развитие рецидивирующего панкреатита [11].

У пациентов с необъяснимыми приступами панкреатической боли часто регистрируется повышенное давление в СО. Патогенетическую связь ДСО и панкреатита подтверждает доказанная гипертензия СО у 50–87% пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии [9, 10]. При этом остается неясным, играет ли этот феномен роль в

прогрессировании панкреатита. Доказательством того, что гипертензия СО может служить патогенетическим фактором панкреатита, являются факты исчезновения атак после абляции сфинктера. Так, вероятность повторных приступов панкреатита у пациентов с повышенным давлением в панкреатической части СО при отсутствии абляции в 3,5 раза больше [12]. Вместе с тем роль ДСО в генезе панкреатической боли при отсутствии подтвержденного панкреатита на сегодняшний день скорее спекулятивна [6].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ДСО характеризуется рецидивирующей абдоминальной болью в эпигастальной области и правом подреберье длительностью 20–30 мин и более. Она иррадирует в правое подреберье и правую лопатку при билиарном типе, в левое подреберье и спину при панкреатическом типе. Приступ возникает, как правило, через 30–40 мин после еды, иногда ночью. Интенсивность боли не уменьшается после дефекации, приема антацидов, перемены положения тела. Болевой приступ часто сопровождается проявлениями функциональной и билиарной диспепсии: горечью во рту, отрыжкой воздухом, чувством быстрого насыщения, тяжестью в эпигастрии, тошнотой, эпизодически рвотой, приносящей облегчение. Как у большинства пациентов с функциональной гастроинтестинальной патологией, при ДСО нередко наблюдаются психосоматические расстройства: раздражительность, повышенная утомляемость, головная боль, потливость.

Типичными для ДСО являются анамнестические данные, характерные для функциональной патологии пищеварительной системы:

- продолжительность основных симптомов не менее 3 мес. на протяжении последнего года;
- отсутствие органической патологии;
- множественный характер жалоб при общем хорошем состоянии и благоприятное течение без заметного прогрессирования;
- провоцирующая роль психоэмоциональных факторов.

Согласно Римскому консенсусу IV, для ДСО типичны эпизоды выраженной, устойчивой боли, локализованные в эпигастрии и правом верхнем квадранте живота. Абдоминальная боль имеет следующие характеристики:

- 1) болевые эпизоды длятся 30 мин или дольше, чередуясь с безболевыми интервалами;
- 2) развитие одного или более приступов в течение предшествующих 12 мес.;
- 3) боль устойчива и нарушает трудовую деятельность либо требует консультации врача;
- 4) не выявляются структурные изменения, которые могли бы объяснить эту симптоматику [3, 6, 12].

ДИАГНОСТИКА

При физикальном обследовании пациента с ДСО возможно выявление желто-коричневого налета на корне языка при дуоденогастральном рефлюксе, болезненность при пальпации в точках Дежардена, Губергрица, Мейо–Робсона, Кача.

Основными доступными методами верификации ДСО являются: *биохимический анализ крови* (изменение активности печеночных или панкреатических ферментов, хронологически связанной с приступами абдоминальной боли), а также *УЗИ брюшной полости*, при котором у ряда пациентов обнаруживается расширение холедоха более 6 мм. Вместе с тем необходимо помнить, что повышение активности трансаминаз может быть признаком сочетанной патологии печени (почему принципиально важна хронологическая связь с болью), а расширение холедоха регистрируется далеко не всегда [6].

Диагностические критерии ДСО, изложенные в Римском консенсусе IV, приведены в *табл. 3*.

● **Таблица 3.** Критерии дисфункции сфинктера Одди по билиарному и панкреатическому типу согласно Римским критериям IV
● **Table 3.** Criteria for sphincter of Oddi dysfunction by biliary and pancreatic type according to the Rome IV diagnostic criteria

ДСО по билиарному типу	ДСО по панкреатическому типу
Основные критерии	
1. Типичная билиарная боль. 2. Отсутствие камней в желчных протоках и иных механических препятствий. 3. Повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ или расширение холедоха > 6 мм	1. Повторные приступы панкреатита (типичная боль + повышение амилазы/липазы > 3 норм и/или признаки острого панкреатита при КТ/МРТ. 2. Исключение иных этиологических факторов панкреатита. 3. Нормальные размеры поджелудочной железы и вирсунгова протока, отсутствие микрохолелитиаза при эндоУЗИ. 4. Повышение давления в панкреатическом СО
Дополнительные критерии	
1. Нормальные показатели амилазы/липазы. 2. Повышение давления в СО. 3. Нормальные показатели фракции выброса желчного пузыря при холесцинтиграфии. 4. Холецистэктомия в анамнезе	1. Нормальные показатели АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ (в отсутствие сочетанной патологии печени). 2. Повышение амилазы/липазы крови, имеющее временную связь с не менее чем двумя эпизодами боли. 3. Нормальные показатели фракции выброса желчного пузыря при холесцинтиграфии. 4. Холецистэктомия в анамнезе

Примечания. АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, ГГТ – γ-глутамил-транспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, эндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование, СО – сфинктер Одди.

Практикующие врачи понимают, что предложенные критерии весьма отдаленно применимы к клинической диагностике ДСО. Во-первых, такие методы, как холесцинтиграфия и манометрия СО, обычно применяются разве что в научных исследованиях. Во-вторых, неясно, почему в качестве диагностического критерия выбрано расширение общего желчного протока именно > 6 мм. В-третьих, насколько достоверным будет селективное измерение давления в панкреатическом СО, если у 85% людей общий желчный и главный панкреатический протоки впадают в двенадцатиперстную кишку единым соустьем? Наконец, почему обнаружение микрохолелитиаза исключает ДСО по панкреатическому типу?

В связи с вышесказанным можно предложить упрощенные критерии диагностики ДСО, не требующие специального дорогостоящего оборудования и доступные в любом лечебном учреждении:

1. Приступ билиарной или панкреатической боли.
2. Транзиторное повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, амилазы или липазы.
3. Временное расширение общего желчного или главного панкреатического протока.

В данных критериях ключевой является транзиторность выявленных изменений, позволяющая отличить функциональное расстройство СО от органического. В случае затруднений в дифференциальном диагнозе целесообразно использование инструментальных методов; предпочтение отдается *эндоскопическому ультразвуковому исследованию (эндоУЗИ)*, чувствительность и специфичность которого превышает 98% [13]. Как показали результаты исследований, выполнение *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ)* у больных с ДСО – как с манометрией, так и без нее – связано с высоким риском развития панкреатита, вероятность которого достигает 10–15%, даже в руках опытного специалиста с использованием наиболее безопасного панкреатического стента [14, 15]. Более того, диагностическая и терапевтическая роль ЭРХПГ с манометрией СО у больных с подозрением на панкреатические боли без признаков панкреатита не была доказана. Таким образом, пациентам, перенесшим однократный эпизод необъяснимого острого панкреатита, проводить ЭРХПГ и манометрию СО не рекомендуется. Данное утверждение основано на том, что, как показала клиническая практика, второй эпизод может никогда не произойти или может быть отсроченным на много лет [2, 4].

По мнению экспертов Римского консенсуса IV, ДСО по панкреатическому типу может рассматриваться у больных с документированным рецидивирующим панкреатитом после исключения всех известных этиологических факторов, а также при повышении давления в панкреатическом СО при манометрии [3]. В таких ситуациях в качестве оптимального подтверждающего метода рекомендуется эндоУЗИ, обладающее высокой чувствительностью для выявления дилатации холедоха, мелких камней и сладжа в желчевыводящих путях, а также органических изменений СО, небольших опухолей и начальных признаков хронического панкреатита.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативные методы. С целью профилактики функциональных расстройств в раннем послеоперационном периоде рекомендуется дробное питание 5–6 раз в день с ограничением суточной нормы жиров до 60–70 г. Вместе с тем уже через 2–3 дня для скорейшей адаптации органов пищеварения к изменившимся условиям секреции желчи целесообразно постепенное расширение диеты под контролем самочувствия пациента.

Основу терапии ДСО у больных после ХЭ составляют препараты, купирующие спазм гладкой мускулатуры:

гимекромон 200–400 мг 3 р/сут, мебеверин 200 мг 2 р/сут, экстракт листьев артишока 400 мг 3 р/сут и др. Все препараты принимаются за 20–30 мин до еды, курс лечения – 2–4 нед. [1].

Нитраты (нитроглицерин, нитросорбид) могут применяться для быстрого купирования болевого приступа. Выраженные кардиоваскулярные эффекты и развитие толерантности ограничивают возможность курсовой терапии. Французская группа исследователей, используя в качестве терапевтических средств тримебутин и нитраты, пришла к выводу о возможности избежать эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) у 77% больных ДСО [16].

Интересно, что антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, ингибитор трипсина габексата мезилат и гастрокинетики также продемонстрировали ингибирующее действие на моторику СО [17].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК, Урсосан) применяется при подозрении на микролитиаз или наличии билиарного сладжа в дозе 5–10 мг/кг/сут в течение 2–6 мес. Как препарат с литолитическим и холеретическим действием УДХК улучшает все звенья энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Кроме этого, УДХК, замещая токсичные желчные кислоты, уменьшает повреждение слизистой оболочки желудка вследствие дуоденальной гипертензии и дуоденогастрального рефлюкса [1, 6].

В качестве противоболевого агента может быть использован амитриптилин, при необходимости в комбинации с простыми анальгетиками [18]. Электромиостимуляция [19] и акупунктура [20] также были эффективны для уменьшения давления СО, но их долгосрочная эффективность не была оценена в исследованиях. Не исключено, что действие этих методов обусловлено плацебо-эффектом.

Инвазивные методы. При неэффективности консервативной терапии, а также при подозрении на стеноз СО большинство пациентов нуждаются в ЭПСТ. У больных с повышенным давлением в СО по данным манометрии хороший эффект наблюдается в 90–92% случаев. Пациенты с рецидивирующим панкреатитом, обусловленным ДСО, обычно со стенозом панкреатического сфинктера, также являются кандидатами для проведения ЭПСТ. Однако из-за высокого процента осложнений показания к вмешательству при панкреатическом типе ДСО должны устанавливаться очень взвешенно. Важно учитывать, что ЭПСТ увеличивает риск кровотечения и перфорации двенадцатиперстной кишки, частота которых составляет около 1% случаев. Кроме того, после этой манипуляции значительно возрастает риск последующего рестеноза, особенно после ЭПСТ панкреатического сфинктера [3, 5, 6]. При этом в ряде контролируемых исследований продемонстрировано, что ЭПСТ у больных с постхолецистэктомической болью не всегда превосходит по эффективности лечение плацебо [21, 22].

Альтернативу ЭПСТ составляют *эндоскопическая баллонная дилатация* и *установление временных катетеростентов* в общий желчный или панкреатический протоки. Эти методики целесообразно использовать у пациентов с нерасширенными желчными протоками, поскольку у них трудно прогнозировать исход ЭПСТ и, кроме того, повышается риск возникновения панкреатита.

Инъекция *ботулинического токсина* в дуоденальный сосок ведет к обратимому торможению выделения ацетилхолина в локальных двигательных нейронах, в результате чего реализуется антиспазматическое действие [23, 24].

Следует отметить, что из-за рисков и неопределенностей, связанных с инвазивными подходами, на начальном этапе эксперты рекомендуют максимально использовать консервативное лечение. Так, в слепых рандомизированных исследованиях было показано, что около 30% пациентов с *хирургической имитацией ЭПСТ* демонстрировали долгосрочный противоболевой эффект [25, 26].

Хирургическая сфинктеропластика рекомендуется только в случае неудачного эндоскопического лечения. Интересно, что у пациентов с интактным желчным пузырем менее вероятен клинический ответ в виде купирования билиарной боли на ЭПСТ, чем у больных после ХЭ [27]. Более того, эффективность вмешательства была выше в случае расширения общего желчного протока, причем у 43% пациентов отмечалось долгосрочное купирование либо уменьшение интенсивности боли [28].

Эксперты рекомендуют подходить к инвазивным процедурам во всех клинических ситуациях с большой осторожностью, учитывая краткосрочные и долгосрочные риски, а также ограниченные доказательства от их пользы. При этом большинство специалистов указывают на необходимость проведения развернутых клинических испытаний [3–6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персистирование абдоминальной боли после ХЭ в первую очередь требует проведения дифференциальной диагностики между органическими и функциональными причинами. Вместе с тем необходимо принимать во внимание, что в большинстве случаев причиной клинических проявлений является ДСО. В ее основе лежит не только повышение давления в сфинктере, но и нарушение влияния холецистокинина на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей и панкреатического протока. Спазм панкреатической части СО может, помимо приступов боли панкреатического типа, обуславливать развитие рецидивирующего панкреатита. Как и при другой функциональной патологии, ДСО характеризуется персистирующей симптоматикой без явного прогрессирования с разнообразными жалобами (необязательно со стороны желудочно-кишечного тракта).

Критерии диагноза ДСО, предлагаемые экспертами Римского консенсуса IV, на наш взгляд, слишком сложны для применения в практическом здравоохранении. Упрощенные клинические критерии могут включать наличие приступов билиарной или панкреатической боли в сочетании с транзиторным повышением активности печеночных либо панкреатических ферментов, а также преходящим расширением общего желчного или главного панкреатического протока. Относительно широко применявшаяся ранее с целью дифференциального диагноза ЭРХПГ с манометрией СО в последние годы уступила место существенно более безопасному эндоУЗИ. Среди методов консервативного лечения при ДСО в постхоле-

цистэктомическом периоде наиболее часто назначаются спазмолитики и УДХК. Выбор спазмолитика остается на усмотрение лечащего врача, поскольку прямые сравнительные исследования их эффективности не проводились. Следует учитывать, что в ряде исследований продемонстрировано положительное влияние амитриптилина, а также электромиостимуляции и акупунктуры. Большинству больных показано назначение УДХК, особенно при выявлении билиарного сладжа и микролитиаза;

при этом УДХК может оказывать и самостоятельный клинический эффект. Эндоскопические и хирургические методы лечения должны рассматриваться при персистировании симптоматики при отсутствии эффекта от консервативной терапии, а также при достоверных признаках органических изменений.



Поступила / Received 25.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2020

Принята в печать / Accepted 29.06.2020

Список литературы / References

- Ильченко А.А. *Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей*. 2-е изд. М.: МИА; 2011. 880 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/43313625-Bolezni-zhelchnogo-puzyrya-i-zhelchnyh-putey.html>. Ilchenko A.A. *Gallbladder and bile duct diseases: guidelines for physicians*. 2nd ed. Moscow: MIA; 2011. 880 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/43313625-Bolezni-zhelchnogo-puzyrya-i-zhelchnyh-putey.html>.
- Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S.L., Dudekula A., Olyae M., Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci*. 2014;59:2850–2863. doi: 10.1007/s10620-014-3342-9.
- Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1420–1429. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
- Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C.J.H.M., Drenth J.P.H., de Reuver P.R. Etiologies of Long-Term Postcholecystectomy Symptoms: A Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;14:4278373. doi: 10.1155/2019/4278373.
- Isherwood J., Oakland K., Khanna A. A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome. *Surgeon*. 2019;17(1):33–42. doi: 10.1016/j.surge.2018.04.001.
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Куликова Ю.Р. Функциональные расстройства сфинктера Одди в практике терапевта. *Лечащий врач*. 2017;(9). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436812>. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Kulikova Yu.R. Oddi's sphincter functional disorders in therapeutic practice. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2017;(9). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436812>.
- Hofeldt M., Richmond B., Huffman K., Nestor J., Maxwell D. Laparoscopic cholecystectomy for treatment of biliary dyskinesia is safe and effective in the pediatric population. *Am Surg*. 2008;74(11):1069–1072. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19062663/>.
- Miyatani H., Mashima H., Sekine M., Matsumoto S. Clinical course of biliary-type sphincter of Oddi dysfunction: endoscopic sphincterotomy and functional dyspepsia as affecting factors. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2019;12:2631774519867184. doi: 10.1177/2631774519867184.
- Thune A., Saccone G.T., Scicchitano J.P., Toouli J. Distension of the gall bladder inhibits sphincter of Oddi motility in humans. *Gut*. 1991;32(6):690–693. doi: 10.1136/gut.32.6.690.
- Middelfart H.V., Matzen P., Funch-Jensen P. Sphincter of Oddi manometry before and after laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy*. 1999;31(2):146–151. doi: 10.1055/s-1999-13663.
- Pariente A., Berthelemy P., Arotcarena R. The underestimated role of opiates in sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1571. doi: 10.1053/j.gastro.2013.03.056.
- Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J., Pauls Q., Fogel E., Tarnasky P. et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(20):2101–2109. doi: 10.1001/jama.2014.5220.
- Senturk S., Miroglu T.C., Bilici A., Gumus H. Diameters of the common bile duct in adults and postcholecystectomy patients: a study with 64-slice CT. *Eur J Radiol*. 2012;81(1):39–42. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.11.007.
- Mazaki T., Mado K., Masuda H., Shiono M. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2014;49:343–355. doi: 10.1007/s00535-013-0806-1.
- Akshintala V.S., Hutfless S.M., Colantuoni E., Kim K.J., Khashab M.A., Elmunzer B.J. et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(11–12):1325–1337. doi: 10.1111/apt.12534.
- Vitton V., Delpy R., Gasmi M., Lesavre N., Abou-Berdugo E., Desjeux A. et al. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(1):15–21. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282eeb4a1.
- Nakeeb A. Sphincter of Oddi dysfunction: how is it diagnosed? How is it classified? How do we treat it medically, endoscopically, and surgically? *J Gastrointest. Surg*. 2013;17(9):1557–1558. doi: 10.1007/s11605-013-2280-8.
- Wu Q., Cotton P.B., Durkalski V. et al. Duloxetine for the treatment of patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction: an open-label pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(Suppl):AB189.
- Guelrud M., Rossiter A., Souney P.F., Mendoza S., Mijica V. The effect of transcutaneous nerve stimulation on sphincter of Oddi pressure in patients with biliary dyskinesia. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(5):581–585. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2028948/>.
- Lee S.K., Kim M.H., Kim H.J., Seo D.W., Yoo K.S., Joo Y.H. et al. Electroacupuncture may relax the sphincter of Oddi in humans. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(2):211–216. doi: 10.1067/mge.2001.112180.
- Bakman Y., Freeman M.L., Martin L. Update on biliary and pancreatic sphincterotomy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(5):420–426. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835672f3.
- Cotton P.B., Pauls Q., Keith J., Thornhill A., Drossman D., Williams A., Durkalski-Mauldin V. The EPISOD study: long-term outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(1):205–210. doi: 10.1016/j.gie.2017.04.015.
- Wehrmann T., Seifert H., Seipp M., Lembcke B., Caspary W.F. Endoscopic injection of botulinum toxin for biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Endoscopy*. 1998;30(8):702–707. doi: 10.1055/s-2007-1001392.
- Cariati M., Chiarello M.M., Cannistra M., Lerosse M.A., Brisinda G. Gastrointestinal Uses of Botulinum Toxin. In: *Handbook Exp Pharmacol*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2019. doi: 10.1007/164_2019_326.
- Sherman S., Lehman G., Jamidar P. Efficacy of endoscopic sphincterotomy and surgical sphincteroplasty for patients with sphincter of Oddi dysfunction (SOD); randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc*. 1994;40:125.
- Toouli J., Roberts-Thomson I.C., Kellow J., Dowsett J., Saccone G.T.P., Evans P. et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 2000;46(1):98–102. doi: 10.1136/gut.46.1.98.
- Heetun Z.S., Zeb F., Cullen G., Courtney G., Aftab A.R. Biliary sphincter of Oddi dysfunction: response rates after ERCP and sphincterotomy in a 5-year ERCP series and proposal for new practical guidelines. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(4):327–333. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283433aa1.
- Choudhry U., Ruffolo T., Jamidar P., Hawes R., Lehman G. Sphincter of Oddi dysfunction in patients with intact gallbladder: therapeutic response to endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc*. 1993;39(4):492–495. doi: 10.1016/s0016-5107(93)70157-1.

Информация об авторе:

Буверов Алексей Олегович, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: bcl72@yandex.ru

Information about the author:

Alexey O. Bueverov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy, Institute of Professional Education, 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Lead Researcher, Department of Hepatology, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: bcl72@yandex.ru

Комбинированная фитотерапия при хронической алкогольной болезни печени

В.В. Скворцов^{1✉}, ORCID: 0000-0002-2164-3537, e-mail: vskvortsov1@ya.ru

М.В. Луньков², ORCID: 0000-0001-8815-2794, e-mail: lunkovmax93@mail.ru

Б.Н. Левитан³, e-mail: bolev@mail.ru

¹ Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

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

³ Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 127

Резюме

Злоупотребление алкоголем и возникающая вследствие этого алкогольная болезнь печени (АБП) являются основной причиной заболевания и смертности во всем мире. Отсутствие проявлений болезни на ранних стадиях объясняет постановку диагнозов на поздних стадиях заболевания с более высокой частотой осложнений и смертности. Требуется лучшее определение анамнеза жизни и прогностических факторов, а также поиск надежных неинвазивных методик для выявления АБП. Раннее выявление алкогольного стеатогепатита в условиях первичной медицинской помощи и последующие вмешательства позволят удовлетворить эту потребность. Несмотря на некоторые важные достижения в понимании патогенеза и клинических характеристик АБП, в последние 40 лет не было значительных достижений в терапии. Основной терапией больных АБП, независимо от стадии заболевания, является длительное алкогольное воздержание. Оно связано с улучшением клинических исходов по всему спектру АБП: от бессимптомных ранних до сложных тяжелых случаев. Клинические конечные результаты зависят от стадии АБП. У компенсированных пациентов конечные результаты состоят в нормализации аномальных лабораторных тестов и уменьшении фиброза печени. Эти конечные результаты могут контролироваться неинвазивно, но современные медицинские вмешательства в значительной степени ограничены и малоэффективны. Поддерживающая терапия является основой лечения, стоит уделять особое внимание комбинированным препаратам на основе трав как менее токсичным, с единичными противопоказаниями и соответствующими стремлению многих пациентов лечиться натуральными препаратами.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, этанол, метаболизм, фитотерапия, стеатоз, стеатонекроз, фиброз, цирроз

Для цитирования: Скворцов В.В., Луньков М.В., Левитан Б.Н. Комбинированная фитотерапия при хронической алкогольной болезни печени. *Медицинский совет*. 2020;(15):97–103. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-97-103.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined herbal medicine for chronic alcoholic liver disease

Vsevolod V. Skvortsov^{1✉}, ORCID: 0000-0002-2164-3537, e-mail: vskvortsov1@ya.ru

Maxim V. Lunkov², ORCID: 0000-0001-8815-2794, e-mail: lunkovmax93@mail.ru

Boleslav N. Levitan³, e-mail: bolev@mail.ru

¹ Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

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

³ Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Alcohol abuse with resultant alcoholic liver disease (ALD) are a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Due to absence of clinical symptoms of the disease in the early stages, it is diagnosed in the later stages with higher complications and mortality rates. Diagnosis of ALD requires a better determination of life history and prognostic factors, as well as the search for reliable non-invasive techniques. Early detection of alcoholic steatohepatitis in primary care settings and subsequent interventions will facilitate the satisfaction of this requirement. Despite some important advances in understanding the pathogenesis and clinical features of ALD, the past 40 years have not seen significant advances in the therapy. The long-term alcohol abstinence is the main therapy for ALB patients, regardless of the disease stage. It is associated with improved clinical outcomes across the ALD spectrum: from asymptomatic early cases to complicated severe cases. Clinical ultimate outcomes depend on the ALD stage. The ultimate outcomes are associated with normalisation of abnormal laboratory test results and reduction in liver fibrosis in compensated patients. These ultimate outcomes can be monitored using non-invasive tools, but current medical interventions are largely limited and ineffective. Supportive therapy forms the basis of the treatment, it is worth paying special attention to combined herbal medicines as less toxic ones with single contraindications and consistent with the desire of many patients to use natural preparations.

Keywords: alcoholic liver disease, ethanol, metabolism, herbal medicine, steatosis, steatonecrosis, fibrosis, cirrhosis

For citation: Skvortsov V.V., Lunkov M.V., Levitan B.N. Combined herbal medicine for chronic alcoholic liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):97–103. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-97-103.

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

ВВЕДЕНИЕ

Алкоголь – это гепатотоксин, который потребляется во всем мире и связан с целым рядом повреждений печени, включая простой стеатоз или ожирение печени, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз печени. Алкогольная болезнь печени (АБП) – это общий термин, используемый для обозначения спектра связанных с алкоголем повреждений печени. Чрезмерное употребление алкоголя является фактором риска множества неблагоприятных последствий для здоровья и одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, приводя к 2,5 млн смертей и 69,4 млн инвалидностей в год. Хотя алкоголь является общепризнанным гепатотоксином, нет абсолютного порога потребления алкоголя, влекущего развитие повреждения печени, и нет прямой линейной корреляции между уровнем потребления алкоголя и тяжестью АБП. Основные механизмы, которые делают некоторых людей более восприимчивыми к тяжелым формам АБП, не совсем понятны и, вероятно, являются многофакторными. Выделяют несколько факторов риска, которые, по-видимому, коррелируют с развитием и прогрессированием АБП, включая количество и характер потребления алкоголя, пол, этническую принадлежность, возраст, ожирение, сосуществующий хронический вирусный гепатит, перегрузку железом, курение и генетические факторы [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинная распространенность АБП в России неизвестна, по некоторым данным, она сравнима с поражениями печени вирусной этиологии, в частности с гепатитами В и С. Алкогольный гепатит и ЦП развиваются примерно у 15–20% лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем. В настоящее время АБП является одной из доминирующих причин смерти в возрастной группе от 45 до 64 лет. Так, в Европе и в США на долю АБП и ее осложнений приходится около 50 тыс. смертей в год. В свою очередь, в мире около 3,8% всех смертей ассоциированы с состояниями, индуцированными приемом алкоголя [2].

ФАКТОРЫ РИСКА

Избыточный вес является фактором риска возникновения алкогольного гепатоза (АГ), что может привести к сочетанию как алкогольного, так и неалкогольного стеатогепатита. Пациенты с ВГС также более склонны к развитию АГ и тяжелой формы АГ. Также АГ связан с женским полом и нерегулярным характером потребления алкоголя. Цирроз печени связан с женским полом, длительным употреблением алкоголя более 15 лет и потреблением более 200 г в день. Генетический фактор PNPLA3 является фактором риска развития алкогольного цирроза. С каждым дополнительным аллелем пациенты чаще страдают от алкогольного цирроза, и алкогольный цирроз развивается при более коротком воздействии алкоголя. У пациентов с алкогольным циррозом печени факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) включают ожирение, диабет, активное потребление алкоголя и вирусный

гепатит. PNPLA3 также является фактором риска ГЦК, особенно у пациентов с АБП (и в меньшей степени ВГС) [3].

ЭТИОЛОГИЯ

После гепатита, связанного с вирусом С, алкоголь представляет собой наиболее распространенную причину хронического заболевания печени в большинстве промышленно развитых стран. Около 25% случаев цирроза печени признаны возникшими в результате чрезмерного употребления алкоголя. Однако хотя практически у всех людей, подверженных хроническому потреблению алкоголя, развивается стеатоз, который является самой ранней реакцией печени на потребление алкоголя, только у небольшого числа людей происходит прогрессирование до цирроза печени. Продолжительность и количество употребляемого алкоголя остаются наиболее важными факторами риска развития прогрессирующей формы алкогольно-зависимого заболевания печени, даже если существует определенное сокращение потребления алкоголя, способного предотвратить тяжелую форму АБП. Есть сообщения, что ежедневное потребление 60–80 г алкоголя в течение 10 лет или дольше у мужчин и 20 г у женщин приводит к прогрессирующей форме заболевания печени в более чем 40% случаев [4]. Женский пол, ожирение, генетические факторы и курение сигарет могут модулировать восприимчивость хозяина к развитию АБП и вносить вклад в общий риск развития тяжелой формы заболевания. Кроме того, алкоголь синергически взаимодействует с другими хорошо известными факторами повреждения печени, такими как вирус гепатита В или С и/или ВИЧ, неалкогольная жировая болезнь печени и нарушения, такие как гемохроматоз, что способствует прогрессированию связанных с алкоголем повреждений печени [5].

ПАТОГЕНЕЗ

Печень является основным органом, ответственным за метаболизм этанола, поэтому вполне возможно, что этанол и его метаболиты (ацетальдегид-ацетат, сложные эфиры жирных кислот, этанол-белковые комплексы) могут оказывать прямое цитотоксическое действие, действуя как гепатотоксины. Печеночный метаболизм этанола протекает с помощью окислительных и неокислительных путей. Основные этапы окислительного пути опосредованы алкогольдегидрогеназой (АДГ) и ацетальдегиддегидрогеназой (ААДГ), которые превращают этанол в ацетальдегид и ацетальдегид в ацетат соответственно. Конечными продуктами этой реакции являются ацетальдегид, ацетат и высокие уровни NADH. Ацетальдегид повреждает печень, вызывая воспаление, ремоделирование внеклеточного матрикса и фиброгенез. Кроме того, он ковалентно связывается с белками и ДНК, что приводит к выработке иммуногенных веществ (в частности, малонового диальдегида) в гепатоцитах. Наконец, ацетальдегид стимулирует передачу сигналов бета-трансформирующего фактора роста (TGF) в звездчатые клетки печени, которые приобретают профиброгенный и провоспалительный профиль. Электроны от алкоголя передаются в НАДФ+. Изменение в соотношении

NADH/NAD⁺ может влиять на биохимические реакции в митохондриях и экспрессию генов в ядре. Сжигание NADH требует дополнительного количества кислорода в митохондриях; гепатоциты поглощают больше, чем необходимо, кислорода из артериальной крови, но недостаточно для адекватного снабжения всех областей печени. Таким образом, употребление алкоголя приводит к значительной гипоксии перивенозных гепатоцитов, которые первыми демонстрируют повреждения от хронического употребления алкоголя. Цитохром P450s, и особенно цитохром P450 2E1 (CYP2E1), активируются в условиях хронического злоупотребления алкоголем и помогают АДГ в превращении алкоголя в ацетальдегид. Реактивные формы кислорода (АФК), такие как перекись водорода и супероксид-ионы, генерируемые CYP2E1, ответственны за провоспалительный профиль алкогольного повреждения печени путем активации редокс-чувствительных факторов транскрипции, рекрутирования нейтрофилов и других иммунных клеток. Повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов способствует перекисному окислению липидов и повреждению печени [6].

Каталаза является основным регулятором неокислительного метаболизма алкоголя, конечным продуктом которого являются эфиры жирных кислот, – FAEE (этилглюкуронид, фосфанидилэтанол, кокаэтилен, ацетилальдегид), ответственные за алкогольный стеатоз и полезные в качестве биомаркера хронического употребления алкоголя.

Поступающий из кишечника липополисахарид (ЛПС) является еще одним критическим триггером стеатоза, воспаления и фиброза печени. В кишечнике содержатся миллиарды микроорганизмов, но в физиологических условиях ЛПС, полученные из грамотрицательных бактерий, попадают в портальную циркуляцию только в следовых количествах, которые должны быть очищены клетками Купфера (резидентными макрофагами) и гепатоцитами, которые обладают различными системами распознавания ЛПС. Алкоголь нарушает кишечный барьер, приводя к повышению уровня циркулирующего эндотоксина, который связывается с поверхностным рецептором CD14 на клетках Купфера печени с помощью ЛПС-связывающего белка (ЛПССБ). Комплекс CD14-ЛПСБ, через NADPH-оксидазу, продуцирует АФК и стимулирует сигнальный каскад toll-like рецептора 4 (TLR4) с конечным результатом активации NF-κB и высвобождением воспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли-α (TNF-α). TNF-α поддерживает повреждение печени, ухудшая проницаемость кишечника, с одной стороны, и поддерживая некровоспалительное повреждение печени – с другой [7].

КЛИНИКА

Стеатоз печени. У многих больных протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. В других случаях пациенты указывают на анорексию, дискомфорт и тупую боль в правом подреберье или эпигастрии, тошноту. При пальпации печень увеличенная, гладкая, с закругленным краем. Биохимические показатели без существенных отклонений от нормы. При УЗИ выявля-

ется характерная картина «опалесцирующей» печени. В сложных случаях диагноз подтверждается гистологически.

Острый алкогольный гепатит. Выделяют латентную, желтушную, холестатическую и фульминантную формы. Необходимо помнить, что острый алкогольный гепатит нередко развивается после тяжелого запоя у больных с уже существующим циррозом печени, что обуславливает суммирование симптоматики и значительно ухудшает прогноз.

Латентная форма. Не имеет самостоятельной клинической картины и диагностируется по повышению трансаминаз у больного, злоупотребляющего алкоголем. Для подтверждения диагноза требуется биопсия печени [8].

Желтушная форма. Встречается наиболее часто. У пациентов отмечаются выраженная слабость, анорексия, тупая боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея, похудание, желтуха; последняя не сопровождается кожным зудом. Приблизительно у половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, часто достигающая фебрильных цифр. Печень увеличена почти во всех случаях, уплотнена, с гладкой поверхностью (при циррозе – бугристая), болезненна. Выявление выраженной спленомегалии, асцита, телеангиоэктазий, пальмарной эритемы свидетельствует о наличии фонового цирроза. Часто развиваются сопутствующие бактериальные инфекции: пневмония, мочевиная инфекция, спонтанный бактериальный перитонит, септицемия.

Хolestатическая форма. Наблюдается в 5–13% случаев и сопровождается выраженным зудом, желтухой, обесцвечиванием кала, потемнением мочи. При наличии лихорадки и боли в правом подреберье клиническая картина трудноотличима от острого холангита.

Фульминантный гепатит. Отличается быстрым прогрессированием симптоматики: желтухи, геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности и частым летальным исходом.

Мелкокапельная жировая дистрофия мало отличается по клинической картине от тяжелого алкогольного гепатита. Кроме печеночной недостаточности, причинами смерти могут явиться жировая эмболия легких и гипогликемия.

Наибольшим прогностическим значением обладают такие биохимические показатели, как протромбиновое время (ПВ) и сывороточный билирубин. В 1978 г. W.C. Maddrey et al. предложили для определения прогноза так называемую дискриминантную функцию (DF):

$DF = 4,6 \times (ПВ \text{ пациента} - ПВ \text{ контроль}) + \text{сывороточный билирубин (мг \%)}.$

У больных со значением DF более 32 вероятность летального исхода в текущую госпитализацию составляет приблизительно 50% [9].

Цирроз печени. Формирование цирроза у больных АБП может происходить без стадии выраженного воспаления, и нередко диагноз устанавливается только при появлении симптомов декомпенсации. Диспепсический синдром, появившийся на ранних стадиях, сохраняется и усиливается. При объективном исследовании выявляется выраженная гепатомегалия при умеренном увеличении селезенки, яркие телеангиоэктазии, гинекомастия. Асцит появляется раньше, чем при вирусном циррозе. Харак-

терно значительное снижение аппетита. Энцефалопатия может носить смешанный характер. Установке правильного диагноза помогает мультиорганное поражение, свойственное хронической интоксикации этанолом.

Выделение рядом авторов как отдельной клинической формы АБП фиброза печени не представляется целесообразным ввиду отсутствия патогномоничных клинических и биохимических признаков. Возможно, при длительном наличии биохимических и гистологических показателей воспалительной активности на доцирротической стадии у больного АБП имеются основания для постановки диагноза «хронический алкогольный гепатит» [10].

Существует несколько проверенных инструментов скрининга, которые можно легко применять во время клинического визита для выявления пациентов с риском злоупотребления алкоголем. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) предпочитает использовать тест идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT). Из доступных инструментов скрининга AUDIT является наиболее широко изученным для выявления нарушений употребления алкоголя в условиях первичной медицинской помощи. AUDIT включает в себя десять вопросов с системой конкретных баллов и требует приблизительно от 2 до 5 мин проведения. Оптимальным показателем для выявления нездорового употребления алкоголя является 5 баллов для мужчин (чувствительность 77%, специфичность 76%) и 3 балла для женщин (чувствительность 86%, специфичность 74%). Оценка 6 баллов или более для мужчин (чувствительность 84%, специфичность 76%) и 4 балла или более для женщин (чувствительность 88%, специфичность 76%) должна натолкнуть на мысль об алкогольной зависимости [11].

Анкета AUDIT-C, сокращенная версия AUDIT, работает так же хорошо, как и полный AUDIT из 10 пунктов. AUDIT-C состоит из трех вопросов с системой конкретных баллов в диапазоне от 0 до 12 и занимает примерно от 1 до 2 мин. Положительный результат скрининга – 3 балла для женщин и 4 балла для мужчин. Оценка от 7 до 10 была связана с повышенным риском алкогольной зависимости. AUDIT-C чувствителен на 73% и на 91% специфичен для расстройства, связанного с употреблением алкоголя, и на 85% специфичен для алкоголизма. Оценка AUDIT-C также служит отличным маркером тяжести злоупотребления алкоголем [12].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 48 лет. Жалобы на тяжесть в правом подреберье, небольшую желтушность кожи и склер. При активном расспросе выяснилось, что периодически беспокоит тяжесть в правом подреберье и горечь во рту по утрам, что связывает с употреблением жирной и жареной пищи, повышенная утомляемость, слабость. При прохождении диспансеризации были выявлены изменения при проведении УЗИ органов брюшной полости в виде повышения эхогенности и обеднения сосудистого рисунка печени, билиарный сладж (в виде мелкодисперсной взвеси и хлопьев). В биохимических анализах крови уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) пре-

вышал нормальные значения на 2 ЕД/л, аспартатамино-трансферазы (АСТ) на 4 ЕД/л, остальные показатели функции печени не изменены. При объективном осмотре отмечено: наличие избыточной массы тела (при росте 172 см масса тела составляла 94 кг, ИМТ = 31,2 кг/м², что соответствует I степени ожирения), абдоминального ожирения. При пальпации отмечалась чувствительность в проекции желчного пузыря, печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Так называемый синдром малых печеночных признаков выявлен не был. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст.

Из анамнеза выяснено, что всегда имел избыточный вес, а в течение последних 10 лет стала нарастать масса тела и общая прибавка составила 18 кг. В течение последних 8 лет отмечает систематическое употребление некрепкого алкоголя. В процессе проведения дифференциальной диагностики были исключены вирусные и аутоиммунные поражения печени.

Из дополнительных лабораторных и инструментальных исследований следует отметить признаки нарушения липидного обмена (повышение липопротеидов низкой плотности до 4,2 ммоль/л и снижение липопротеидов высокой плотности – 0,9 ммоль/л). По данным амбулаторной карты в течение последних 1,5 лет отмечалась склонность к повышению глюкозы крови натощак (5,9–6,0 ммоль/л), но уровень гликированного гемоглобина был в пределах референсных значений. Расчетные показатели распространенности фиброза (NAFLD fibrosis score, BARD) и результаты эластометрии печени (степень фиброза F2) свидетельствовали о невысокой степени распространенности фиброзных изменений печеночной ткани.

С учетом проведенной дифференциальной диагностики, наличия компонентов метаболического синдрома у пациента диагностирована АБП на стадии стеатоза. Пациенту разъяснена суть заболевания, даны рекомендации по изменению образа жизни. Поскольку у больного имелись билиарный сладж и дислипидемия, то, помимо немедикаментозных методов, был назначен ЛИВ-52 по 2 таблетки 3 раза в сутки. Пациент начал посещать занятия в школе по борьбе с зависимостью от алкоголя, расширил физическую нагрузку, что в сочетании с рекомендованной медикаментозной терапией привело к хорошим результатам. За год масса тела снизилась на 15 кг. При проведении УЗИ в динамике через 6 и 12 мес. исчез билиарный сладж, эхогенность печени стала нормальной, сосудистый рисунок прослеживается до периферии. Нормализовался липидный профиль: уровень липопротеидов низкой плотности составил 2,0 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,0 ммоль/л [13].

Таким образом, представленный случай демонстрирует благоприятное течение АБП на ранних, потенциально полностью обратимых стадиях, когда высокая мотивация пациента, сочетание немедикаментозных и лекарственных методов позволяют добиться хороших результатов.

Диагностика

Анамнез. Используются различные подходы, в частности получение сведений из нескольких источников, включая членов семьи пациента, вопросник AUDIT.

Лабораторные маркеры могут быть полезны в прогнозировании избыточного потребления алкоголя. На этом этапе диагностики используются: средний корпускулярный объем (MCV), соотношение аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT), индекс массы тела (ИМТ). В последнее время медицина совершила ряд достижений в области биомаркеров, и один из них был предложен для диагностики алкогольного гепатита. Этот биомаркер относится к обнаружению двух продуктов дыхания, одним из которых является триметиламин (ТМА), который метаболизируется в печени до триметиламин-N-оксида (ТМАО), и, таким образом, измерение ТМА может помочь в прогнозировании алкогольного гепатита. Недавние исследования показывают, что липополисахариды (ЛПС), образующиеся в результате обмена веществ, могут быть измерены и могут быть предикторами заболеваемости и смертности, связанных с патологией печени, так как наблюдается их участие во всех этапах процесса синдрома системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточности, приводящие к смерти. Дополнительные факторы, которые могут быть прогностическими, включают прокальцитонин и С-реактивный белок; всю часть острой фазы ответа. Предполагается, что эти факторы могут быть легко обнаружены в крови и могут быть эффективными для прогнозирования того, какие пациенты с алкогольным гепатитом умрут [14].

Одно из главных противоречий в области диагностики алкогольного гепатита связано с ролью биопсии печени. Основными потенциальными преимуществами биопсии печени в диагностике алкогольного гепатита является то, что альтернативные диагнозы имеют различную терапию и, следовательно, особенно с учетом потенциальной токсичности терапии, такой как кортикостероиды, требуют постановки более точного диагноза. Исследования показали, что, возможно, приблизительно в 15% случаев диагноз считается неверным. Недостатки биопсии печени: стоимость биопсии, которая часто требует трансъюлярного подхода и интервенционной радиологии; она может задержать начало лечения и тем самым вызвать возможные осложнения, особенно с учетом частой коагулопатии и сопутствующих заболеваний у этих людей [15].

Лечение

Образ жизни. Прекращение употребления алкоголя считается наиболее эффективной терапией у пациентов с АБП. Воздержание от алкоголя не только устраняет алкогольный стеатоз, но также улучшает выживаемость у пациентов с циррозом. Эффективность повышается, когда есть сочетание с изменениями двигательного режима, диетой, которые контролируются медсестрой, врачом первичной медицинской помощи или гастроэнтерологом (гепатологом) [16].

Питание. Почти все пациенты с тяжелым алкогольным гепатитом и циррозом печени страдают от недоедания, а степень недостаточности питания коррелирует с серьезностью заболевания и такими осложнениями, как кровотечение из варикозно расширенных вен, асцит, инфекции, энцефалопатия и гепаторенальный синдром. Дефицит микроэлементов (например, фолиевой кислоты, витамина В6, витамина А и тиамина) и минералов (например, селена, цинка, меди и маг-

ния) часто встречается при АБП и, как полагают, в некоторых случаях участвует в его патогенезе. В соответствии с действующими рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, все пациенты с алкогольным гепатитом или прогрессирующим АБП должны проходить оценку на дефицит питательных веществ и подвергаться агрессивному лечению энтеральным питанием [17].

Кортикостероиды. Лечение кортикостероидами, включая применение преднизолона, является наиболее широко используемой формой терапии, особенно для лечения алкогольного гепатита средней и тяжелой степени. Лечение основано на способности кортикостероидов подавлять иммунный ответ и ответ провоспалительных цитокинов. Тем не менее результаты от лечения стероидами противоречивые. В современных руководствах предлагается прекратить терапию, если нет признаков снижения уровня билирубина к 7-му дню лечения [18].

Трансплантация печени. Эта процедура остается стандартом лечения пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Некоторые пациенты с АБП не подходят для замены собственной печени донорским органом (т. е. ортотопической трансплантации печени) по таким причинам, как продолжающееся употребление алкоголя, улучшение функции печени после абстиненции и более высокая частота случаев рака верхних дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта. В результате кандидаты на трансплантацию с АБП часто проверяются на наличие распространенных злокачественных новообразований и должны проходить официальную медицинскую и психиатрическую экспертизу. Они также должны воздерживаться от алкоголя в течение 6 мес., прежде чем будут рассмотрены для трансплантации печени. Данные показывают, что менее 20% пациентов с историей употребления алкоголя в качестве основной причины терминальной стадии заболевания печени получают трансплантаты печени [19].

Травяные препараты (фитотерапия). Пациенты часто обращаются к фитотерапии, что объясняется ее потенциальной возможностью гепатопротекции. Исследование, проведенное в США, показало, что 41% пациентов с заболеваниями печени использовали какую-то дополнительную и альтернативную медицину. Экстракт семян расторопши (силимарин) и чеснок были признаны наиболее часто используемыми при заболеваниях печени, за которыми следовали женьшень, зеленый чай, гинкго, эхинацея и зверобой [20]. Употребление большого количества трав по отдельности часто бывает неудобно, и по этой причине наблюдается низкий комплаенс пациента. С этой точки зрения стоит рассмотреть такой препарат, как ЛИВ-52, и рекомендовать его при проведении фитотерапии. ЛИВ-52 включает в себя такие травы, как порошок корней каперсов колючих, порошок семян цикория обыкновенного, железа оксид (мандур басма), порошок паслена черного, порошок коры терминалии аржуна, порошок семян кассии западной, порошок травы тысячелистника обыкновенного, порошок тамарикса галльского. Таким образом, это комбинированный растительный препарат, что уже указывает на удобство его приема. ЛИВ-52 оказывает гепатопротекторное, антиоксидантное, противовоспалительное, желчегонное, антиоксидантное, антианорекси-

ческое действие. Способствует улучшению процесса пищеварения и усвоения пищи. Гепатопротекторное действие обусловлено антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами входящих в его состав компонентов. Препарат повышает уровень эндогенных токоферолов в гепатоцитах и уровень цитохрома P450, стимулирует биосинтез белков и фосфолипидов. Способствует восстановлению гепатоцитов, уменьшает дегенеративные, жировые и фиброзные изменения, усиливает внутриклеточный обмен. Препарат регулирует уровень плазматических белков крови, нормализуя соотношение альбумин/глобулин. Обеспечивает нормализацию уровня плазменных трансаминаз, холестерина, триглицеридов, уменьшая проявления дислипидемии. Снижает показатели билирубина и щелочной фосфатазы. Повышает способность печени к депонированию гликогена. Улучшает коллоидные свойства желчи, предупреждает образование желчных камней. Улучшает сократительную функцию желчного пузыря. Стимулирует гемопоэз. При алкогольном поражении печени препарат снижает уровень этанола в крови и моче; повышает активность ацетальдегиддегидрогеназы, что способствует снижению уровня ацетальдегида; предотвращает связывание ацетальдегида с белками клетки, ускоряет его выведение. Предотвращая повреждающее действие ацетальдегида на гепатоциты, препарат снижает риск развития похмельного синдрома.

Терапевтический эффект Лив-52 обусловлен совокупным действием его компонентов, поэтому проведение кинетических наблюдений не представляется возможным. Имеются данные, что он защищает паренхиму печени от токсичных веществ (за счет индукции цитохрома P-450 и ацетальдегиддегидрогеназы), оказывает некоторое антиоксидантное действие (вследствие увеличения уровня клеточных токоферолов), нормализует активность Na⁺/K⁺-АТФазы и уменьшает количество гепатотоксичного лизолейцина. При алкогольной ЖБП в гепатоцитах под влиянием препарата повышается экспрессия рецепторов PPAR-γ и подавляется вызванное этанолом увеличение уровня α-ФНО [21]. Анализ применения ЛИВ-52 у пациентов с различной патологией печени и желчевыводящих путей свидетельствует об эффек-

тивности препарата (по влиянию на суррогатные критерии оценки эффективности терапии) при моторной дискинезии желчевыводящих путей, острых и хронических гепатитах, включая ЦП (в этом случае длительность курса не менее 6 мес.). Данных о влиянии препарата на выживаемость пациентов с различными поражениями органа или другие клинические исходы пока не получено [22]. Показанием к его назначению выступают следующие нозологические единицы: острые и хронические инфекционные, токсические и лекарственные гепатиты; цирроз печени у взрослых; жировой гепатоз; анорексия; профилактика токсических поражений печени (вызываемых антибиотиками, противотуберкулезными препаратами, жаропонижающими средствами). То есть данный препарат можно применять не только как один из компонентов терапии, но и в качестве профилактики. С лечебной целью детям старше 6 лет назначают по 1–2 таблетки 2–3 р/сут, взрослым – 2–3 таблетки 2–3 р/сут. С профилактической целью препарат назначают по 2 таблетки 2 р/сут. Среди противопоказаний выступает индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и лактация [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злоупотребление алкоголем представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения во многих странах. Согласно «гепатоцентрическому» видению проблемы, печень долгое время считалась главной жертвой вредного употребления алкоголя. Тем не менее все больше данных свидетельствуют о том, что АБП следует рассматривать как настоящее системное заболевание. «Мульти-системный сценарий» связанных с алкоголем заболеваний лежит в основе насущной необходимости содействовать исследованиям, ориентированным на патофизиологическую терапию, а также стратегиям превентивной политики, направленным на уменьшение клинического и экономического бремени злоупотребления алкоголем.



Поступила / Received 06.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2020

Принята в печать / Accepted 29.06.2020

Список литературы / References

- Salameh H., Raff E., Erwin A., Seth D., Nischalke H.D., Falletti E. et al. PNPLA3 Gene Polymorphism Is Associated With Predisposition to and Severity of Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):846–856. doi: 10.1038/ajg.2015.137.
- Anstee Q.M., Daly A.K., Day C.P. Genetics of Alcoholic Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35(04):361–374. doi: 10.1055/s-0035-1567832.
- Friedrich K., Wannhoff A., Kattner S., Brune M., Roksund Hov J., Weiss K.H. et al. PNPLA3 in end-stage liver disease: alcohol consumption, hepatocellular carcinoma development, and transplantation-free survival. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(7):1477–1484. doi: 10.1111/jgh.12540.
- Mathurin P., Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):S38–S46. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.006.
- Ronis M.J., Korourian S., Blackburn M.L., Badaux J., Badger T.M. The role of ethanol metabolism in development of alcoholic steatohepatitis in the rat. *Alcohol*. 2010;44(2):157–169. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.11.002.
- Orntoft N.W., Sandahl T.D., Jepsen P., Vilstrup H. Short-term and long-term causes of death in patients with alcoholic hepatitis in Denmark. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(10):1739–1744.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.020.
- Setshedi M., Wands J.R., de la Monte S.M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(3):178–185. doi: 10.4161/oxim.3.3.12288.
- Deleuran T., Grønbaek H., Vilstrup H., Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1336–1342. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05091.x.
- Xie Y.-D., Feng B., Gao Y., Wei L. Effect of abstinence from alcohol on survival of patients with alcoholic cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res*. 2014;44(4):436–449. doi: 10.1111/hepr.12131.
- Bertola A., Park O., Gao B. Chronic plus binge ethanol feeding synergistically induces neutrophil infiltration and liver injury in mice: a critical role for E-selectin. *Hepatology*. 2013;58(5):1814–1823. doi: 10.1002/hep.26419.
- Anstee Q.M., Daly A.K., Day C.P. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2011;31(2):128–146. doi: 10.1055/s-0031-1276643.
- Altamirano J., Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut*. 2010;59(9):1159–1162. doi: 10.1136/gut.2008.162453.
- Bataller R., North K.E., Brenner D.A. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003;37(3):493–503. doi: 10.1053/jhep.2003.50127.
- Naveau S., Giraud V., Borotto E., Aubert A., Capron F., Chaput J.C. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997;25(1):108–111. doi: 10.1002/hep.510250120.
- Kadian M., Kakkar R., Dhar M., Kaushik R.M. Model for end-stage liver disease score versus Maddrey discriminant function score in assessing short-term outcome in alcoholic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(3):581–588. doi: 10.1111/jgh.12400.
- Monsanto P., Almeida N., Lrias C., Pina J.E., Sofia C. Evaluation of MELD score and Maddrey discriminant function for mortality prediction in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(125):1089–1094. doi: 10.5754/hge11969.

17. Del Castillo-Vaquero A, Salido G.M., González A. Increased calcium influx in the presence of ethanol in mouse pancreatic acinar cells. *Int J Exp Pathol.* 2010;91(2):114–124. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00691.x
18. Singal A.K., Anand B.S. Recent trends in the epidemiology of alcoholic liver disease. *Clin Liv Dis.* 2013;2(2):53–56. doi: 10.1002/cld.168.
19. 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.
20. Seth D., Haber P.S., Syn W.K., Diehl A.M., Day C.P. Pathogenesis of alcohol-induced liver disease: classical concepts and recent advances. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(7):1089–1105. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06756.x.
21. Beier J.I., McClain C.J. Mechanisms and cell signaling in alcoholic liver disease. *Biol Chem.* 2010;391(11):1249–1264. doi: 10.1515/BC.2010.137.
22. Lackner C., Spindelboeck W., Haybaeck J., Douschan P., Rainer F., Terracciano L. et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2017;66(3):610–618. doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.011.
23. Bagyánszki M., Torfs P., Krecsmarik M., Fekete E., Adriaensen D., Van Nassauw L. et al. Chronic alcohol consumption induces an overproduction of NO by nNOS- and iNOS-expressing myenteric neurons in the murine small intestine. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(6):e237–e248. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01707.x.

Информация об авторах:

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: vskvortsov1@ya.ru

Луньков Максим Владимирович, клинический ординатор, 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: lunkovmax93@mail.ru

Левитан Болеслав Наумович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом послепломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 127; e-mail.ru: bolev@mail.ru

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: vskvortsov1@ya.ru

Maxim V. Lunkov, Clinical Resident, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; e-mail: lunkovmax93@mail.ru

Boleslav N. Levitan, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases with Postgraduate Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; e-mail.ru: bolev@mail.ru

Опыт применения метапребиотиков в лечении некоторых функциональных заболеваний кишечника

О.Н. Минушкин^{1,2}, e-mail: omin3@yandex.ru
Л.В. Масловский^{1,2}, e-mail: lemas3@yandex.ru
М.И. Буланова^{1,2}, e-mail: matilda19952008@yandex.ru
Е.С. Гордиенко^{1,2}, e-mail: katya5151@yandex.ru
Т.Б. Топчий^{1,2}, e-mail: tantop@mail.ru
Н.И. Бейлина³, e-mail: nataliabeylina@mail.ru

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

² Городская клиническая больница №51; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

³ Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Введение. Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) занимают одно из ведущих мест среди патологии кишечника. В настоящее время научные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности существующих методов лечения ФЗК и о необходимости проведения дальнейших испытаний. Настоящее исследование посвящено оценке влияния лечения препаратами СТИМ Лакс и СТИМ на клинические проявления у больных ФЗ и ФД.

Цель исследования. Оценка эффективности биологически активных добавок (БАД) СТИМ и СТИМ Лакс у 39 больных с функциональными расстройствами кишечника.

Задачи исследования. Оценка влияния препарата на клинические симптомы по данным индивидуального дневника и с помощью специализированных опросников с балльной оценкой симптомов до и после курса лечения.

Материалы исследования. В исследование принято 39 больных, разделенных на две группы. Из них 20 больных ФЗ (4 мужчины и 16 женщин; средний возраст – 40,3 ± 8,9 лет): проводилась монотерапия препаратом СТИМ Лакс (1 таблетка 3 раза в день в течение 30 дней) – и 19 больных ФД (10 мужчин и 9 женщин; средний возраст – 36,9 ± 14,1 лет): проводилась терапия препаратом СТИМ (2 таблетки 3 раза в день в течение 30 дней). До и после курса лечения проводили карболеновую пробу, клинически оценивали частоту и характер стула, выраженность метеоризма, урчания, переливания, боли в животе.

Результаты. Терапия ФЗ и ФД препаратами СТИМ и СТИМ Лакс эффективно уменьшает частоту и интенсивность клинических симптомов, нормализует время транзита по карболеновой пробе, частоту стула.

Усиление метеоризма наблюдали у 7 (17,9%) больных, к его разрешению в течение 1–3 дней приводило уменьшение дозы препарата, не влияя на конечный результат.

Выводы. Настоящее исследование свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости лечения препаратами СТИМ Лакс и СТИМ больных ФЗК.

Ключевые слова: функциональная диарея, функциональный запор, СТИМ, СТИМ Лакс, синдром раздраженного кишечника

Для цитирования: Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Буланов М.И., Гордиенко Е.С., Топчий Т.Б., Бейлина Н.И. Опыт применения метапребиотиков в лечении некоторых функциональных заболеваний кишечника. *Медицинский совет.* 2020;(15):105–111. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-105-111.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using metaprebiotics in the treatment of certain functional gastrointestinal disorders

Oleg N. Minushkin^{1,2}, e-mail: omin3@yandex.ru
Leonid V. Maslovskiy^{1,2}, e-mail: lemas3@yandex.ru
Mariya I. Bulanova^{1,2}, e-mail: matilda19952008@yandex.ru
Ekaterina S. Gordienko^{1,2}, e-mail: katya5151@yandex.ru
Tatyana B. Topchiy^{1,2}, e-mail: tantop@mail.ru
Natalya I. Beylina³, e-mail: nataiabeylina@mail.ru

¹ Central State Medical Academy of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² City Clinical Hospital No. 51; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia

³ Kazan State Medical Academy; 36, Kazan, Butlerov St. 420012, Russia

Abstract

Introduction. Functional gastrointestinal disorders (FGID) occupy one of the leading positions among intestinal pathologies. At present, scientific data indicate the lack of efficiency of existing methods of FGID treatment and the need for further research. This study is devoted to the assessment of the impact of STIM Lax and STIM treatment on clinical manifestations in patients with FC and FD.

Aim of the study. Evaluation of the effectiveness of biologically active additives (BAA) STIM and STIM Laks in 39 patients with functional gastrointestinal disorders.

Objectives of the study: to evaluate the effect of the drug on clinical symptoms according to an individual diary and using specialized questionnaires with a score of symptoms before and after treatment.

Materials of the research. 39 patients divided into two groups were admitted to the research. Of these, 20 patients were with FC (4 men and 16 women; mean age – 40.3 ± 8.9 years). Monotherapy with STIM Laks was conducted (1 tablet 3 times a day for 30 days), and 19 FD patients (10 men and 9 women; mean age – 36.9 ± 14.1 years). Before and after the course of treatment a carbolene sample was conducted, stool form and frequency, intensity of flatulence, purring, transfusion, abdominal pain were clinically evaluated.

Results. Therapy of FC and FD with STIM and STIM Laks effectively reduces the frequency and intensity of clinical symptoms, normalizes the transit time of the carbolene sample, the frequency of stool.

Increase of flatulence was observed in 7 (17.9%) patients, its resolution within 1–3 days led to a decrease in the dose of the drug, without affecting the end result.

Conclusions. This study indicates a high efficacy and good tolerability of treatment with STIM Laks and STIM in patients with FGID.

Keywords: functional diarrhea, functional constipation, STIM, STIM Laks, irritable bowel syndrome

For citation: Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Bulanov M.I., Gordiyenko E.S., Topchiy T.B., Beylina N.I. Experience of using metaprebiotics in the treatment of certain functional gastrointestinal disorders. *Meditinskii sovet = Medical Council.* 2020;(15):105–111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-105-111.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные кишечные расстройства (ФКР) – широко распространенная группа заболеваний. Согласно Римским критериям IV (2016), они включают:

- С 1. Синдром раздраженного кишечника.
- С 2. Функциональный запор.
- С 3. Функциональная диарея.
- С 4. Функциональное вздутие.
- С 5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство.
- С 6. Опиоид-индуцированный запор.

Наиболее частой патологией в этом ряду является синдром раздраженного кишечника (СРК), существенно меньше исследований посвящено функциональному запору (ФЗ) и функциональной диарее (ФД). Точных данных о распространенности ФЗ и ФД практически нет. В большинстве работ оценивается заболеваемость и распространенность хронического запора и хронической диареи, критерии диагностики которых могут не совпадать с критериями ФЗ и ФД [1]. Кроме того, регулярные изменения диагностических критериев ФКР снижают точность полученных ранее эпидемиологических данных. Современные диагностические критерии ФЗ и ФД представлены в рис. 1 и 2 [1]. Существующие эпидемиологические данные позволяют предполагать наличие высокой распространенности как ФД (от 1,5 до 17%) [2–5], так и ФЗ (от 1,9 до 40,1%) [6, 7].

Исследования, посвященные патогенезу ФЗ и ФД, немногочисленны, а их результаты нередко противоречивы. Предполагают, что развитие симптомов может быть связано с множеством патофизиологических процессов. В качестве механизмов, участвующих в развитии ФЗ, обсуждаются: нарушения моторики, морфологические изменения подслизистого и миоэнтерального сплетения, дефицит нейротрансмиттеров (VIP, NO, 5-HT); образ жизни и характер питания, приобретенные в детстве (низкое содержание пищевых волокон, недостаточ-

● **Рисунок 1.** Определение и диагностические критерии ФЗ

● **Figure 1.** Definition and diagnostic criteria of FC

ФЗ – функциональное кишечное расстройство, при котором преобладают симптомы затрудненной, нечастой и неполной дефекации. Пациенты с ФЗ не должны иметь критериев СРК, хотя абдоминальная боль и/или вздутие могут присутствовать, но они не являются доминирующими. Начало симптомов фиксируется за 6 мес. до установления диагноза, и они должны присутствовать во время последних 3 мес.

Диагностические критерии:

1. Должны включать два или более из следующих признаков:
 - Натуживание во время более чем 25% дефекаций
 - Комковатый или твердый кал (1-й и 2-й типы по Бристольской шкале) при более чем 25% дефекаций
 - Чувство неполного опорожнения кишечника более чем 25% дефекаций
 - Ощущение аноректальной обструкции/блока в прямой кишке более чем 25% дефекаций
 - Ручное пособие для облегчения опорожнения (пальцевое удаление содержимого из прямой кишки, поддержка пальцами тазового дна) при более чем 25% дефекаций
 - Менее 3 спонтанных дефекаций в неделю
2. Рыхлый/неоформленный стул редко наблюдается без приема слабительных
3. Критерии синдрома раздраженного кишечника отсутствуют

● **Рисунок 2.** Определение и диагностические критерии ФД

● **Figure 2.** Definition and diagnostic criteria of FD

ФД – характеризуется наличием повторяющегося жидкого или водянистого стула. Пациенты с ФД не должны иметь критериев СРК, хотя абдоминальная боль и/или вздутие могут присутствовать, но они не являются доминирующими. Начало симптомов должно наблюдаться за 6 мес. до установления диагноза, и они должны присутствовать во время последних 3 мес.

Диагностические критерии:

- Жидкий или водянистый стул более 25% всех дефекаций без преобладания абдоминальной боли или беспокоящего вздутия
- Критерии наблюдаются в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад
- Пациенты, соответствующие критериям диагноза СРК с диареей, должны быть исключены

ный прием жидкости, игнорирование позыва к дефекации); генетические факторы [8–16]. К возможным патогенетическим механизмам ФД относят нарушение моторики, расстройства функционирования оси «головной мозг – кишка», генетические и средовые факторы, предшествующую инфекционную диарею, психосоциальные факторы [17–20].

Подходы к лечению ФЗ сводятся в основном к симптоматической терапии с использованием пищевых волокон, слабительных, просекреторных агентов (люби-простон, линаклотид), агонистов 5-HT₄ (прукалоприд). Предлагаемые варианты лечения не лишены ряда побочных эффектов, таких как вздутие, спастические боли в животе, тошнота, диарея, головная боль и пр., приводящих к снижению комплаентности [1]. Результаты систематического обзора, основанные на данных 5 рандомизированных контролируемых испытаний, показали, что пробиотики (*Bifidobacterium lactis* DN-173 010, *Lactobacillus casei* Shirota, *Escherichia coli* Nissle 1917) могут увеличивать частоту и улучшать консистенцию стула [21]. В единичных исследованиях показан положительный эффект пребиотиков и синбиотиков в терапии ФЗ [22, 23]. Исследований, посвященных терапии собственно ФД, крайне мало. Положительное влияние лоперамида на частоту и консистенцию стула было продемонстрировано у больных с диарейным вариантом СРК [24]. Применение холестирамина при ФД, предположительно связанной с мальабсорбцией желчных кислот, оказало положительное влияние на симптомы у этой группы больных [25]. Исследования, посвященные действию пробиотиков и пребиотиков, проводились при острой диарее, антибиотико-ассоциированной диарее, но не при функциональной диарее [26].

Представленные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности существующих методов лечения ФЗК и о необходимости проведения дальнейших исследований по данному вопросу. Представляет интерес изучение влияния пребиотиков на клинические проявления ФЗ и ФД. Известно, что по мере нормализации моторики нормализуется и микрофлора кишечника, с другой стороны, восстановление активности и количества микрофлоры может способствовать улучшению моторики.

В настоящее время известно несколько групп препаратов или БАД, способных положительно влиять на микробиоту кишечника: пребиотики, синбиотики (комбинация пробиотиков с пребиотиками), метабиотики [22, 23, 27]. К метабиотикам относят структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с известной химической структурой, которые могут оптимизировать главные специфические физиологические функции, метаболические и/или реакции поведения, связанные с деятельностью макроорганизма и его микрофлоры [27].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности БАД СТИМ и СТИМ Лакс (производитель ООО «Алвилс», Россия), имеющих в своем составе лактат кальция и фруктополисахариды (инулин и олиго-

фруктозу) у больных с функциональными расстройствами кишечника. Состав препарата представляет собой комбинацию метабиотика и пребиотика (метапребиотик).

Лактат кальция – это производное молочной кислоты, естественного метаболита бифидо- и лактобактерий, живущих в кишечнике человека. Образующаяся при приеме лактата кальция молочная кислота является метабиотиком и защищает собственные бифидо- и лактобактерии, подавляя рост нежелательных бактерий других видов. Инулин и его производное олигофруктоза рекомендовали себя веществами, обладающими пребиотическими свойствами; они являются также питательным субстратом для собственных бактерий, живущих в кишечнике человека, и стимулируют их рост.

СТИМ рекомендован для нормализации состава собственной микробиоты кишки, развившейся в результате приема антибиотиков; при функциональных нарушениях ЖКТ, диарее, неустойчивом стуле, метеоризме; при резком изменении характера питания (в путешествиях). СТИМ Лакс используют при функциональных нарушениях ЖКТ, в первую очередь при запоре, неустойчивом стуле, метеоризме, при резком изменении характера питания (в путешествиях). Состав и особенности действия препаратов представлены в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Состав и особенности действия препаратов СТИМ и СТИМ Лакс

● **Table 1.** Composition and effect features of STIM and STIM Laks preparations

Название	СТИМ	СТИМ Лакс
Таблетки, масса, мг	710,5 мг	1015 мг
Соотношение олигофруктозы и инулина	70 и 30%	60 и 40%
Олигофруктоза	280 мг	290 мг
Инулин	120 мг	190 мг
Лактат кальция	240 мг	430 мг
Режим приема	2 таблетки 3 раза в день	1 таблетка 3 раза в день
Суточная доза, мг, олигофруктоза/инулин/лактат кальция	1680/720/1440	870/570/1290
Специфика	Восстановление микробиоты при диарее	Восстановление микробиоты при запоре

Критериями включения в исследование были наличие функционального запора или функциональной диареи согласно Римским критериям (2016) (*рис. 1 и 2*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были приняты 39 больных, которые были разделены на 2 группы. 1-я группа – 20 больных ФЗ (4 мужчины и 16 женщин; средний возраст – 40,3 ± 8,9 лет). Проводили изучение клинических симптомов по данным

индивидуального дневника, а также с помощью специализированных опросников с балльной оценкой симптомов до и после курса лечения (рис. 3, 4) [28, 29]. Проводилась монотерапия препаратом СТИМ Лакс в дозе 1 таблетка 3 раза в день в течение 30 дней.

Вторую группу составили 19 больных ФД (10 мужчин и 9 женщин; средний возраст – $36,9 \pm 14,1$ лет). В этой группе также изучали динамику клинических симптомов по данным индивидуального дневника. Препарат СТИМ назначали в дозе 2 таблетки 3 раза в день в течение 30 дней. У пациентов обеих групп до и после курса лечения проводили карболеновую пробу (по которой оценивали моторику кишечника), клинически оценивали частоту и характер стула, выраженность метеоризма, урчания, переливания, наличие боли в животе. Симптомы оценивали в баллах: 0 баллов – симптома нет, 1 балл – симптом выражен слабо, 2 балла – выражен умеренно, 3 балла – выражен сильно. Оценку переносимости осуществляли посредством регистрации побочных эффектов и нежелательных явлений. Характер стула при запоре оценивали по шкале, представленной в рис. 3, а общую эффективность – по опроснику, представленному в рис. 4.

Результаты изучения динамики симптомов, по данным счетной шкалы и опросника PAC-SYM, у пациентов ФД представлены в табл. 2 и 3. Оценка в баллах представлена в виде среднего (М) $\pm$ стандартное отклонение (СО).

● **Рисунок 3.** Счетная шкала по оценке выраженности запора (F. Agachan et al., 1996)

● **Figure 3.** Calculation scale of constipation rate (F. Agachan et al., 1996)

Частота дефекаций 0 – 1–2 раза в 1–2 дня 1 – 2 раза в неделю 2 – 1 раз в неделю 3 – меньше чем 1 раз в неделю 4 – меньше чем 1 раз в месяц	Время пребывания в туалете за попытку 0 – менее 5 мин 1 – 5–10 мин 2 – 10–20 мин 3 – 20–30 мин 4 – более 30 мин
Затруднение: боль при дефекации/потугах 0 – никогда 1 – редко 2 – иногда 3 – обычно 4 – всегда	Помощь при дефекации: тип помощи 0 – без помощи 1 – стимулирующие слабительные 2 – ручное пособие или клизма
Чувство неполного опорожнения 0 – никогда 1 – редко 2 – иногда 3 – обычно 4 – всегда	Неудачные попытки опорожнения за 24 ч 0 – нет 1 – 1–3 2 – 3–6 3 – 6–9 4 – более 9
Боли в животе 0 – никогда 1 – редко 2 – иногда 3 – обычно 4 – всегда	Продолжительность запоров (годы) 1 – 0 2 – 1–5 3 – 5–10 4 – 10–20 5 – более 20

● **Рисунок 4.** Опросник PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation-Symptom) для оценки симптомов запора

● **Figure 4.** PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation-Symptom) questionnaire for assessment of constipation symptoms

Симптомы	Выраженность симптома, баллы
1. Дискомфорт в животе	0 баллов – симптом отсутствует
2. Боль в животе	1 балл – слабое проявление симптома
3. Вздутие живота	
4. Спазмы желудка	2 балла – умеренное проявление симптома
5. Болезненное опорожнение кишечника	
6. Жжение в прямой кишке во время и/или после дефекации	3 балла – сильное проявление симптома
7. Ректальное кровотечение и/или разрывы во время или после дефекации	4 балла – очень сильное проявление симптома
8. Ощущение неполного опорожнения кишечника	
9. Слишком трудная дефекация	
10. Слишком скудная дефекация	
11. Сильное натуживание во время дефекации	
12. Ощущение, как будто вы должны были сходить в туалет, но не смогли	

Наблюдали достоверное уменьшение времени карболеновой пробы с $45,4 \pm 3,3$ до $26,7 \pm 2,1$ ч (Т-критерий = 7,1, $p = 0,000003$). Частота стула, составлявшая до лечения $2,6 \pm 1,6$ раза в неделю, достоверно увеличилась до $5,1 \pm 1,4$ раза (Т-критерий = 10,6; $p = 0,00000$).

Таким образом, анализ данных валидизированных опросников, результаты карболеновой пробы, достоверное увеличение частоты стула в неделю свидетельствуют

● **Таблица 2.** Результаты изучения симптомов по данным счетной шкалы по оценке запора до и после лечения препаратом СТИМ Лакс

● **Table 2.** Results of the study of symptoms according to the calculation scale of constipation before and after treatment with STIM Laks preparation

Симптомы	До лечения (баллы)	После лечения (баллы)	Критерий Вилкоксона (Z, p)
Частота дефекаций	$0,9 \pm 0,5$	$0,06 \pm 0,3$	3,2; 0,0001
Затруднение/боль при дефекации/потугах	$1,8 \pm 1,1$	$0,6 \pm 0,5$	3,1; 0,002
Чувство неполного опорожнения	$1,8 \pm 1,1$	$0,6 \pm 0,7$	2,8; 0,005
Боли в животе	$2,1 \pm 0,9$	$0,6 \pm 0,6$	3,3; 0,0009
Время пребывания в туалете за попытку	$1,4 \pm 0,8$	$0,5 \pm 0,5$	3,3; 0,0009
Помощь при дефекации	$0,8 \pm 0,8$	$0,06 \pm 0,3$	2,8; 0,005
Неудачные попытки опорожнения за 24 ч	$0,8 \pm 0,5$	$0,2 \pm 0,5$	2,8; 0,005
Продолжительность запоров (годы)	$2,2 \pm 1,0$	$2,2 \pm 1,0$	-
Средний балл	$11,9 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,3$	3,5; 0,0004

Примечание. Представленные данные свидетельствуют о достоверном снижении частоты всех симптомов, ассоциированных с запором, а также суммарного показателя – среднего балла.

● **Таблица 3.** Результаты изучения симптомов по данным опросника PAC-SYM до и после лечения препаратом СТИМ Лакс

● **Table 3.** Results of the study of symptoms according to the PAC-SYM questionnaire before and after treatment with STIM Laks

Симптом	До лечения (баллы)	После лечения (баллы)	Критерий Вилкоксона (Z, p)
Дискомфорт в животе	1,8 ± 0,2	0,3 ± 0,1	3,4; 0,0007
Боль в животе	1,6 ± 0,2	0,06 ± 0,05	3,4; 0,0007
Вздутие живота	1,4 ± 0,3	0,2 ± 0,1	3,1; 0,002
Спазмы желудка	-	-	-
Болезненное опорожнение кишечника	0,6 ± 0,2	0,06 ± 0,05	2,2; 0,03
Жжение в прямой кишке во время и/или после дефекации	-	-	-
Ощущение неполного опорожнения кишечника	1,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2	2,9; 0,003
Слишком трудная дефекация	1,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	3,2; 0,001
Слишком скудная дефекация	0,9 ± 0,2	0,3 ± 0,2	2,5; 0,01
Сильное натуживание во время дефекации	1,6 ± 0,3	0,3 ± 0,1	3,2; 0,001
Ощущение, как будто вы должны были сходить в туалет, но не смогли	1,0 ± 0,3	0,3 ± 0,2	2,5; 0,01
Средний балл	11,5 ± 5,9	2,1 ± 3,2	3,5; 0,0004

Примечание. Из представленных данных видно, что проводимая терапия сопровождалась достоверным уменьшением интенсивности всех симптомов, связанных с запором.

● **Таблица 4.** Результаты изучения симптомов у больных ФД до и после лечения препаратом СТИМ

● **Table 4.** Results of study of symptoms in FD patients before and after treatment with STIM preparation

Симптом	До лечения (баллы)	После лечения (баллы)	Статистический критерий, вероятность
Боли в животе	0,7 ± 0,9	0,1 ± 0,3	Z = 2,5; p = 0,01
Урчание в животе	1,6 ± 0,2	0,06 ± 0,05	Z = 2,6; p = 0,008
Метеоризм, вздутие живота	1,4 ± 0,3	0,2 ± 0,1	Z = 3,2; p = 0,001
Частота стула (в день)	2,8 ± 1,2	1,6 ± 0,9	T = 3,7; p = 0,001
Тип стула (по Бристольской шкале) – (n, %)χ			
Тип 3 и 4. Оформленный	-	7 (36,8%)	χ ² = 6,3; p = 0,01
Тип 5. Полуоформленный	7 (36,8%)	11 (57,9%)	χ ² = 0,9; p = 0,3
Тип 6. Кашицеобразный	7 (36,8%)	1 (5,3%)	χ ² = 3,9; p = 0,04
Тип 7. Жидкий	5 (26,4%)	-	χ ² = 3,7; p = 0,05

об эффективности проводимой терапии больных ФЗ препаратом СТИМ Лакс.

Результаты изучения симптомов у пациентов ФД представлены в *табл. 4*. Оценка симптомов проводилась в баллах (0 баллов – симптома нет, 1 балл – симптом выражен слабо, 2 балла – выражен умеренно, 3 балла – выражен сильно) и представлена в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (CO).

Представленные данные указывают на достоверное уменьшение интенсивности болей в животе, урчания, метеоризма, частоты стула в день, а также частоты кашицеобразного и жидкого (6-й и 7-й типы по Бристольской шкале) стула. При этом отмечено достоверное увеличение частоты оформленного стула. Время карболеновой пробы достоверно увеличилось с 11,4 ± 4,7 до 17,6 ± 4,7 ч (Т-критерий = 6,8, p = 0,00002).

Нежелательные явления наблюдали у 7 (17,9%) пациентов (4 больных ФЗ и 3 пациентов ФД). На 3–5-й день лечения отмечалось усиление метеоризма, урчания в животе. Временное уменьшение дозы препарата до 1–2 таблеток в день снимало эти явления, и появившиеся симптомы разрешались в течение 1–3 дней. После этого дозу препарата постепенно увеличивали до исходной (эффективной), которую больные переносили нормально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено оценке влияния лечения препаратами СТИМ Лакс и СТИМ на клинические проявления у больных ФЗ и ФД. Результаты исследования показали, что терапия ФЗ препаратом СТИМ Лакс эффективно уменьшает частоту и интенсивность таких симптомов, как затруднение/боль, дискомфорт при дефекации, чувство неполного опорожнения, боли в животе, время пребывания в туалете и количество неудачных попыток опорожнения кишечника. Наблюдали нормализацию времени транзита по карболеновой пробе и увеличение частоты стула до 5 раз в неделю.

Лечение больных ФД препаратом СТИМ приводило к достоверному уменьшению интенсивности боли в животе, урчания, метеоризма, частоты стула, увеличению времени карболеновой пробы и нормализации его консистенции.

Нежелательные явления в виде усиления метеоризма наблюдали у 7 (17,9%) больных, однако ни в одном случае это не явилось основанием для прекращения лечения. Уменьшение дозы препарата приводило к разрешению нежелательных явлений в течение 1–3 дней, не влияя на конечный результат.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости лечения препаратами СТИМ Лакс и СТИМ больных ФЗ и ФД. В ряде случаев необходимо титрование дозы препарата (в сторону уменьшения), но это не сопровождается снижением эффективности терапии.



Поступила / Received 31.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2020
Принята в печать / Accepted 17.08.2020

Список литературы / References

- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–1407. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- Porter C.K., Gormley R., Tribble D.R., Cash B.D., Riddle M.S. The Incidence and gastrointestinal infectious risk of functional gastrointestinal disorders in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:130–138. doi: 10.1038/ajg.2010.371.
- Zhao Y.F., Guo X.J., Zhang Z.S., Xiu-Qiang M., Rui W., Xiao-Yan Y., Jia H. Epidemiology of functional diarrhea and comparison with diarrhea predominant irritable bowel syndrome: a population-based survey in China. *PLoS One*. 2012;7:e43749. doi: 10.1371/journal.pone.0043749.
- Sorouri M., Pourhoseingholi M.A., Vahedi M., Safaei A., Moghimi-Dehkordi B., Pourhoseingholi A. et al. Functional bowel disorders in Iranian population using Rome III criteria. *Saud J Gastroenterol*. 2010;16:154–160. doi: 10.4103/1319-3767.65183.
- Chang F.-Y., Chen P.-H., Wu T.-C., Pan W.-H., Chang H.-Y., Wu S.-J. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Taiwan: questionnaire-based survey for adults based on the Rome III criteria. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21:594–600. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017318/>.
- Choung R.S., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988–2003. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1521–1588. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03540.x.
- Suares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterology*. 2011;106:1582–1591. doi: 10.1038/ajg.2011.164.
- Chan A.O., Lam K.F., Hui W.M., Leung G., Wong N.Y.H., Shiu Kum Lam, Wong B.C.Y. Influence of positive family history on clinical characteristics of functional constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:197–200. doi: 10.1016/j.cgh.2006.10.009.
- Camilleri M., Vazquez-Roque M.I., Carlson P., Burton D., Wong B.S., Zinsmeister A.R. Association of bile acid receptor TGR5 variation and transit in health and lower functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:995–999. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01772.x.
- Wald E.R., Di L.C., Cipriani L., Colborn D.K., Burgers R., Wald A. Bowel habits and toilet training in a diverse population of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:294–298. doi: 10.1097/mpg.0b013e31817efbf7.
- Rao S.S., Kuo B., McCallum R.W., Chey W.D., DiBaise J.K., Hasler W.L. et al. Investigation of colonic and whole-gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:537–544. doi: 10.1016/j.cgh.2009.01.017.
- Knowles C.H., Scott S.M., Wellmer A., Misra V.P., Pilot M.A., Williams N.S., Anand P. Sensory and autonomic neuropathy in patients with idiopathic slowtransit constipation. *Br J Surg*. 1999;86:54–60. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.00994.x.
- Krishnamurthy S., Schuffler M.D., Rohrmann C.A., Pope C.E. Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus. *Gastroenterology*. 1985;88:26–34. Available at: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(85\)80128-1/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(85)80128-1/pdf).
- Tzavella K., Riepl R.L., Klausner A.G., Voderholzer W.A., Schindlbeck N.E., Müller-Lissner S.A. Decreased substance P levels in rectal biopsies from patients with slow transit constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:1207–1211. doi: 10.1097/00042737-199612000-00014.
- Cortesini C., Cianchi F., Infantino A., Lise M. Nitric oxide synthase and VIP distribution in enteric nervous system in idiopathic chronic constipation. *Dig Dis Sci*. 1995;40:2450–2455. doi: 10.1007/BF02063253.
- El-Salhy M., Norrgard O., Spinnell S. Abnormal colonic endocrine cells in patients with chronic idiopathic slowtransit constipation. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:1007–1011. doi: 10.1080/003655299750025110.
- Tack J. Functional diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41:629–637. doi: 10.1016/j.gtc.2012.06.007.
- Bazzocchi G., Ellis J., Villanueva-Meyer J., Reddy S.N., Mena I., Snape W.J. Jr. Effect of eating on colonic motility and transit in patients with functional diarrhea. Simultaneous scintigraphic and manometric evaluations. *Gastroenterology*. 1991;101:1298–1306. doi: 10.1016/0016-5085(91)90080-5.
- Choi M.G., Camilleri M., O'Brien M.D., Kammer P.P., Hanson R.B. A pilot study of motility and tone of the left colon in patients with diarrhea due to functional disorders and dysautonomia. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:297–302.
- Zanini B., Ricci C., Bandera F., Caselani F., Magni A., Laronga A.M. et al. Incidence of postinfectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:891–899. doi: 10.1038/ajg.2012.102.
- Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2010;16:69–75. doi: 10.3748/wjg.v16.i1.69.
- Fernández-Bañares F., Rosinach M., Piqueras M., Ruiz-Cerulla A., Modolell I., Zabana Y. et al. Randomised clinical trial: colestyramine vs. hydroxypropyl-cellulose in patients with functional chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1132–1140. doi: 10.1111/apt.13193.
- Efskind P.S., Bernklev T., Vatn M.H. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:463–468. doi: 10.3109/00365529609006766.
- Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R. *Probiotics and prebiotics: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
- Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr*. 2002;87(2):163–168. doi: 10.1079/BJNBJN/2002533.
- Waitzberg D.L., Logullo L.C., Bittencourt A.F., Torrinas R.S., Shiroma G.M., Paulino N.P. et al. Effect of synbiotic in constipated adult women – a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2013;32(1):27–33. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.010.
- Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2013;24:20399. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
- Agachan F., Chen T., Pfeifer J., Reissman P., Wexner S.D. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:681–685. doi: 10.1007/BF02056950.
- Frank L., Kleinman L., Farup C.E., Taylor L., Miner P. Jr. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:870–877. doi: 10.1080/003655299750025327.

Информация об авторах:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: omin3@yandex.ru

Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: lemas3@yandex.ru

Буланова Мария Игоревна, клинический ординатор кафедры гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: matilda19952008@yandex.ru

Гордиенко Екатерина Сергеевна, клинический ординатор кафедры гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: katya5151@yandex.ru

Топчий Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33; e-mail: tantop@mail.ru

Бейлина Наталья Ильинична, к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерева, д. 36; e-mail: nataliabeylina@mail.ru

Information about the authors:

Oleg N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow City Health Department"; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: omin3@yandex.ru

Leonid V. Maslovskiy, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow City Health Department"; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: lemas3@yandex.ru

Mariya I. Bulanova, Clinical Resident of the Department of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow City Health Department"; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: matilda19952008@yandex.ru

Ekaterina S. Gordienko, Clinical Resident of the Department of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow City Health Department"; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: katya5151@yandex.ru

Tatyana B. Topchiy, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 51 of the Moscow City Health Department"; 7/33, Alyabiev St., Moscow, 121309, Russia; e-mail: tantop@mail.ru

Natalya I. Beylina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Geriatrics and Family Medicine, Kazan State Medical Academy – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 36, Kazan, Butlerov St. 420012, Russia; e-mail: nataiabeylina@mail.ru

Кишечная моторика, секреция и принципы лечения запора

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

Введение. Запор – нарушение двигательной, секреторной и/или эвакуаторной функции толстой кишки. Подобные симптомы регистрируются не менее чем у 20% населения экономически развитых стран – эпизодически или на протяжении длительного периода.

Основное содержание. Секреторная функция толстой кишки существенно влияет на консистенцию стула и его свободное продвижение. В условиях местного механического раздражения секреция возрастает в 8–10 раз. Слизь – продукт бокаловидных клеток толстой кишки. Моторная функция толстой кишки в значительной степени определяет частоту, время дефекации и консистенцию стула. Соотношение различных типов сокращений изменяется в зависимости от основной функции – продвижения или перемешивания. Фазовые ритмические сокращения в толстой кишке обеспечивают «маятникообразное» движение с медленным продвижением содержимого и абсорбцией воды. Тонические сокращения усиливают перемешивающее действие слабых ритмических сокращений. Пропульсивные сокращения характерны для более нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта и возникают спонтанно. В толстой кишке они возникают достаточно регулярно, от 2 до 10 раз в день, и обеспечивают продвижение кишечного содержимого на большое расстояние. Достигая зоны сфинктера, такая волна вызывает его расслабление по механизму «нисходящего ингибирования».

В регуляции кишечной секреции и перистальтики важную роль играют режим питания и достаточное употребление углеводов с различной длиной цепи, в т. ч. пищевых волокон, а также флавоноидов и других компонентов, модифицирующих перистальтическую активность и секрецию. Для лечения запора также применяются препараты, усиливающие кишечную секрецию и перистальтику, к которым, в частности, относятся бисакодил и натрия пикосульфат. Эти вещества гидролизуются в кишечнике с образованием бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метана, который при контакте с рецепторами слизистой оболочки ободочной кишки стимулирует пропульсивную активность, а также повышает кишечную секрецию. Пикосульфат натрия характеризуется избирательным действием на толстую кишку.

Заключение: лекарственные и нелекарственные меры по лечению запора направлены на поддержание и усиление естественных пропульсивных сокращений толстой кишки и кишечной секреции.

Ключевые слова: запор, гигантские пропульсивные сокращения, фазовые ритмические сокращения, кишечная секреция, пикосульфат натрия

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Русяев В.Ю., Шептулин Д.А., Шульпекова Н.В. Кишечная моторика, секреция и принципы лечения запора. *Медицинский совет.* 2020;(15):113–119. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-113-119.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intestine motility, secretion, and constipation treatment principles

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

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Constipation is a derangement of the motor, secretory and/or evacuation function of the colon. The same symptoms are recorded in at least 20% of the population in the developed countries – as those occurring sporadically or for a long period.

Basic content. The secretory function of the colon significantly affects stool consistency and its free movement. The secretion increases by 8–10 times in the presence of local mechanical irritation. Intestinal mucus is produced by colonic goblet cells. The frequency, time of defecation and stool consistency is in large part determined by the motor function of the colon. The relation of various types of contraction varies depending on the main function – propulsion or mixing. Rhythmic phasic contractions in the colon generate a pendular movement with slow propulsion of the contents and absorption of water. The tonic contractions enhance the mixing effect of weak rhythmic contractions. The propulsive contractions are specifically attributed to the lower gastrointestinal tract and occur spontaneously. They occur quite regularly, from 2 to 10 times a day, and ensure the propulsion of intestinal contents over great distances in the colon. When reaching the sphincter area, such wave causes its relaxation by mechanisms of descending inhibition.

The dietary regime and adequate intake of carbohydrates with various chain lengths, including dietary fiber, as well as flavonoids and other components that modify peristaltic activity and secretion, play an important role in the regulation of intestinal secretion and peristalsis.

The drugs enhancing intestinal secretion and peristalsis, such as bisacodyl and sodium picosulfate, are also used to treat constipation. These substances hydrolyse into bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane in the intestine, which, upon contact with the receptors in colonic mucosa, stimulates propulsive activity and increases intestinal secretion. The selective action of sodium picosulfate is confined to the colon.

Conclusion. Pharmacological and non-pharmacological treatments for constipation are aimed at maintaining and enhancing the natural propulsive contractions of the colon and intestinal secretion.

Keywords: constipation, giant propulsive contractions, rhythmic phasic contractions, intestinal secretion, sodium picosulfate

For citation: Shulpekova Yu.O., Rusyaev V.Yu., Sheptulin D.A., Shulpekova N.V. Intestine motility, secretion, and constipation treatment principles. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):113–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-113-119.

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

ВВЕДЕНИЕ

Запор – нарушение двигательной, секреторной и/или эвакуаторной функции толстой кишки, проявляющееся редкой дефекацией (<3 раз в неделю), уплотнением консистенции каловых масс («овечий кал»), ощущением препятствия в прямой кишке, неполным опорожнением. Подобные симптомы регистрируются не менее чем у 20% населения экономически развитых стран – эпизодически или на протяжении длительного периода. Наиболее подвержены развитию запора дети младшего возраста, люди старше 60 лет, а также беременные женщины. Запор не только сопровождается дискомфортными ощущениями в животе, но и несет риск серьезных осложнений – стеркорального колита, дивертикулита, калового завала, заворота сигмовидной кишки, развития геморроя и анальных трещин. Дискутируется вопрос о возможном влиянии хронического запора на развитие аденоматозных полипов и колоректального рака – за счет образования токсичных метаболитов и трансформации желчных кислот в проканцерогенные соединения [1, 2].

Секреторная функция толстой кишки существенно влияет на консистенцию стула и его свободное продвижение. Вне пищеварения в толстой кишке отмечается периодическое отделение небольшого количества секрета щелочной реакции (с pH 8,5–9,0), содержащего комочки, в состав которых входит отторгнутый эпителий, лимфоциты и слизь. В условиях местного механического раздражения секреция возрастает в 8–10 раз. Слизь – продукт бокаловидных клеток, содержит > 98% воды (в случае дегидратации ее выработка значительно уменьшается) и муциновый белок MUC 2, придающий ей желеобразные свойства [3]. Щелочная реакция кишечного секрета (за счет секреции бикарбонатов) необходима для «развертывания» белка MUC 2, пространственная структура которого напоминает «бутылочный ершик». Колоноциты также вырабатывают трансмембранный муцин – компонент гликокаликса.

Моторная функция толстой кишки в значительной степени определяет частоту, время дефекации и консистенцию стула. Гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта могут одновременно генерировать 3 типа сокращений: *ритмические фазовые, тонические и*

пропульсивные, благодаря сложному взаимодействию которых осуществляется поэтапное продвижение просветного содержимого, абсорбция воды и нутриентов. Кишечная моторика исключительно важна для регулярного клиренса микроорганизмов. По ходу желудочно-кишечного тракта соотношение различных типов сокращений изменяется в зависимости от основной функции – продвижения или перемешивания [4].

Фазовые ритмические сокращения наблюдаются в основном после приема пищи, но могут возникать и в межпищеварительный период. Они регистрируются во всех отделах. Задача этих сокращений – обеспечить замедление продвижения химуса в дистальном направлении и его перемешивание. Ритмические сокращения продвигают небольшое количество содержимого лишь на короткое расстояние или назад – вперед («маятникообразно»); при этом не наблюдается сильного растяжения/сжатия сегмента кишки. Пространственно-временные характеристики ритмических фазовых сокращений существенно различаются в разных отделах. Например, в пищеводе, где отсутствует необходимость перемешивать содержимое, они не регистрируются вовсе, в желудке их частота составляет порядка 3, в 12-перстной кишке – 12, а в подвздошной кишке – 6–8 в минуту. В теле и антральном отделе желудка ритмические сокращения перемешивают содержимое с желудочным соком, амплитуда их растет в дистальном направлении. Синхронизированно с каждым таким сокращением происходит расслабление привратника, что позволяет небольшой порции пищи поступать в 12-перстную кишку [5]. В тонкой кишке после приема пищи появляется ритмическая маятникообразная активность, перемешивающая химус и медленно продвигающая его в дистальном направлении. В терминальном отделе подвздошной кишки скорость продвижения и интенсивность перемешивания значительно снижаются («подвздошный тормоз»).

В толстой кишке характер ритмических сокращений наиболее variabelен, но при кажущейся хаотичности они обеспечивают оптимальное «маятникообразное» движение с медленным продвижением содержимого и абсорбцией воды. Здесь наблюдается 2 основных типа ритмических сокращений: кратковременные (по 2–3 с частотой 3–12 в минуту) и продолжительные (по 15–20 секунд с

частотой 0,5–2 в минуту или «сериями» по несколько минут). Продолжительные сокращения продвигают содержимое всего на несколько сантиметров. Благодаря таким ритмическим сокращениям жидкое содержимое восходящего отдела постепенно становится полужидким, а в сигмовидной кишке – плотным; отсюда оно постепенно, порциями, поступает в прямую кишку. На уровне ректосигмоидного перехода также наблюдается небольшая ритмическая ретроградная активность, которая помогает сдерживать скорость заполнения прямой кишки.

Тонические сокращения характерны для сфинктеров (нижнего пищеводного, желчных путей, внутреннего анального) и пограничных областей между отделами желудочно-кишечного тракта (привратника, илеоцекального перехода). Тоническое напряжение предотвращает рефлюкс просветного содержимого, поддерживает форму и размер крупных органов, а также усиливает перемешивающее действие слабых ритмических сокращений. После приема пищи – в зависимости от объема и калорийности пищи – циркулярные сокращения в тонкой, поперечной и сигмовидной кишке усиливаются [4]. В периоды, когда возникает необходимость обеспечить пассаж в дистальном направлении, тонус гладкомышечных клеток снижается по механизму местного рефлекторного «нисходящего ингибирования» или под влиянием блуждающего нерва (преимущественно посредством стимуляции M_1 -холинорецепторов) [4].

Пропульсивные сокращения подразделяют на ретроградные и гигантские мигрирующие пропульсивные (англ. – high amplitude propagated contractions, сокращ. – HAPC), амплитуда и продолжительность последних в несколько раз больше [6].

Ретроградные волны могут возникать в средней части тонкой кишки и достаточно быстро достигают антрального отдела желудка, что, например, наблюдается при рвоте.

Гигантские пропульсивные сокращения регистрируются в анатомических областях, где необходимо быстрое и полное продвижение содержимого в дистальном направлении. Они возникают в пищеводе в момент глотания. Принято считать, что в дистальной части тонкой кишки и в толстой кишке такие сокращения генерируются спонтанно – под контролем местных рефлексов и вагусных влияний, например, в ответ на растяжение стенки. Конкретные нейрофизиологические механизмы, ответственные за возникновение гигантских сокращений, недостаточно изучены. Спонтанная регуляция вызывает особый интерес физиологов и фармакологов с точки зрения изучения механизмов развития функциональных нарушений деятельности кишечника и возможности их коррекции. В желудке и проксимальных отделах тонкой кишки пропульсивные сокращения не регистрируются, ведь с физиологической точки зрения в этих отделах происходит, скорее, депонирование химуса.

Если в дистальной части тонкой кишки пропульсивные сокращения появляются после завершения процесса пищеварения и входят в состав мигрирующего моторного комплекса, то в толстой кишке они возникают достаточно регулярно, от 2 до 10 раз в день, как в ответ на прием

пищи, так и натощак, чаще днем. Пропульсивная активность значительно усиливается утром после пробуждения, что указывает на возможную роль «часовых генов», кодирующих строение различных регуляторных молекул, – нейрональной синтазы оксида азота, вазоактивного интестинального кишечного пептида. Симпатические стимулы угнетают пропульсивную перистальтику. В некоторых работах показано, что периодические локальные моторные комплексы, возникающие в прямой кишке и подчиняющиеся циркадианным ритмам, поддерживают возникновение пропульсивных сокращений. В ночное время их частота существенно снижается, а после приема пищи – возрастает [7]. В 1970–1980-е гг. проведены экспериментальные работы, в которых показана важная роль блуждающего нерва и вазовагальных рефлексов в развитии «гастроилеального и гастроколонического ответа» на прием пищи [8]. Таким образом, основным нейромедиатором, опосредующим возникновение пропульсивных сокращений, служит ацетилхолин. Определенное действие на перистальтику оказывает также холецистокинин. Этот энтерогормон стимулирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических нейронов [9]. Антихолинергические препараты и блокаторы кальциевых каналов блокируют гастроколонический ответ на прием пищи.

Гигантские пропульсивные волны распространяются со скоростью 1 см в секунду на большое расстояние. Чаще всего, появившись в проксимальной части ободочной кишки, они достигают ее середины, и только 5% сокращений проходят до области внутреннего анального сфинктера. Пропульсивные волны обеспечивают продвижение кишечного содержимого на большое расстояние [4]. Достигая зоны сфинктера, такая волна вызывает его расслабление по механизму «нисходящего ингибирования»; на уровне пищевода это способствует прохождению пищевого комка в желудок, на уровне илеоцекального клапана – поступлению химуса в слепую кишку, а на уровне прямой кишки – проникновению содержимого в высокочувствительный анальный канал и возникновению позыва на дефекацию.

Сила пропульсивных сокращений в 2–3 раза больше силы ритмических, и при их прохождении просвет кишки может полностью перекрываться, что препятствует рефлюксу и способствует продвижению химуса. Продолжительность и скорость распространения пропульсивных волн тоже намного больше, благодаря чему они легко преодолевают сопротивление ритмических сокращений. Однако пропульсивные волны не обеспечивают перемешивания содержимого а, напротив, препятствуют всасыванию воды и других компонентов.

Отмечено, что у тех видов животных, кал которых в норме имеет плотную, комковатую консистенцию, соотношение и сила ритмических и пропульсивных сокращений иные, чем у человека. Например, у грызунов комочки кала формируются на уровне поперечной ободочной кишки, и для их плавного продвижения в дистальном направлении здесь же возникают частые, но укороченные пропульсивные сокращения. Изучение типов мото-

рики помогает понять механизмы нарушений стула у человека.

При заболеваниях, сопровождающихся моторной диареей, гигантские сокращения возникают чаще, сила их нарастает, содержимое тонкой кишки всего за несколько минут проходит всю толстую кишку.

Впервые термин «перистальтика» применили Bayliss и Starling. Под перистальтикой эти авторы подразумевали именно сокращения, возникающие под влиянием местного внутрипросветного стимула и распространяющиеся в дистальном направлении, по пути угнетая спонтанно возникающие сокращения и расслабления, то есть оказывая «нисходящее ингибирование». Ритмические сокращения из-за недостаточной силы сжатия кишечной стенки не обладают свойством «нисходящего ингибирования», а из-за распространения на небольшое расстояние не способны сформировать «болюс» содержимого. Таким образом, термин «перистальтика» в его первоначальном понимании относился именно к гигантским пропульсивным сокращениям [4].

ИЗМЕНЕНИЯ СЕКРЕЦИИ И МОТОРИКИ ПРИ ЗАПОРЕ

Исследования показали, что при запоре с замедленным транзитом у взрослых снижена частота спонтанных гигантских сокращений (как натощак, так и после приема пищи). Однако следует отметить, что эти работы не были достаточно крупными и не позволяют сделать однозначные выводы. У части здоровых людей при манометрии кишечника гигантские волны и вовсе не фиксируются, поэтому нет уверенности, действительно ли отсутствие больших пропульсивных сокращений можно рассматривать как маркер запора с замедленным транзитом [10]. К сожалению, пока недостаточно данных об изменении пропульсивных сокращениях при запоре с нормальным транзитом. Отсутствие больших сокращений в ответ на прием бисакодила рассматривается некоторыми авторами как индикатор нейромышечной дисфункции толстой кишки, а в сочетании с другими признаками (снижение общего давления в толстой кишке, недостаточный сократительный ответ на прием пищи, исходное отсутствие гигантских сокращений) выступает как признак *инертной толстой кишки* при условии, что исключена дисфункция мышц тазового дна. «Тест со стимуляцией бисакодилем» достаточно надежен. У 60% пациентов, у которых отсутствовали гигантские сокращения натощак или после еды, они появились в ответ на бисакодил. Помимо уменьшения частоты гигантских сокращений, причиной запора может быть дезорганизация пропульсивных движений кишки [10].

РОЛЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ПИТАНИЯ В КОРРЕКЦИИ ЗАПОРА

Для проявления гастроколонического рефлекса большое значение имеет достаточно калорийный завтрак, содержащий достаточное количество жиров. Стимулирующим влиянием на перистальтику оказывают кофеинсодержащие напитки. В регуляции кишечной

секреции и перистальтики важную роль играют углеводы. Низкомолекулярные углеводы (фруктоза и лактоза) и сахарные спирты, содержащиеся в спелых плодах (сорбитол – в косточковых фруктах, ксилитол – в ягодах) способствуют привлечению воды в просвет. Олигосахариды – соединения фруктозы и глюкозы с различной длиной цепи – представлены мальтодекстрином (патокой), фруктоолигосахаридами и фруктанами (олигофруктозой, инулином) и содержатся в различных овощах и зелени (луке, чесноке, шпинате, цикории, спарже, бананах, артишоке, топинамбуре, помидорах, злаковых, меде, бобовых), а также в молочных продуктах. Под влиянием тонкокишечной гликозидазы происходит их гидролиз с высвобождением моносахаридов [11].

Некрахмальные пищевые волокна, в зависимости от способности к дисперсии в водной среде, подразделяют на растворимые, которые, в свою очередь делятся на вязкие, гелеобразующие (например, гуаровая камедь, β-глюканы, псиллиум и устойчивый мальтодекстрин), невязкие (например, инулин, фруктоолигосахариды и декстрин пшеницы) и нерастворимые, волокнистые (например, пшеничные отруби и устойчивый крахмал). Вязкие волокна в просвете кишечника образуют гель, набухая в десятки-сотни раз. Они оказывают послабляющее действие за счет повышения содержания воды в каловых массах. Невязкие растворимые и нерастворимые волокна (пшеничные отруби и др.) также несколько увеличивают объем каловых масс, но в большей степени оказывают механическое стимулирующее действие на перистальтику.

Олигосахариды, крахмальные и некрахмальные пищевые волокна также выступают в качестве пребиотика и служат источником образования короткоцепочечных жирных кислот, исключительно важных для регуляции кишечной секреции и перистальтики (в особенности бутирата). Бутират стимулирует дифференцировку кишечного эпителия и выработку муцина – среды обитания основных продуцентов масляной кислоты – *Bacteroides* и *Ruminococcus*, а также других анаэробов. Низкое содержание пищевых волокон в рационе (так же как и чрезмерное содержание жира) – фактор, провоцирующий кишечный дисбиоз с низкой продукцией бутирата [12].

В регуляции кишечной перистальтики и секреции заметную роль играют флавоноиды – полифенольные соединения, содержащиеся в большинстве продуктов растительного происхождения. Они стимулируют выработку муцина и энтерогормонов, а имеющие строение гликозидов, возможно, прямо влияют на гладкие миоциты [13].

Многие пищевые продукты выступают как источник ацетилхолина, дофамина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты, гистамина, сульфатов, модифицирующих перистальтическую активность и секрецию [14]. Большой интерес с практической точки зрения представляют «газообразные медиаторы» – оксид азота, оксид углерода, сероводород, образующиеся из аминокислот под влиянием кишечной микробиоты [15]. Целесообразно советовать пациенту вести «пищевой дневник», где фиксируются

пищевые продукты, которые пациент употребляет, время появления и характер болезненных ощущений и нарушений стула. Анализ этой информации помогает вносить более грамотные коррективы в рацион питания.

МЕТОДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КИШЕЧНУЮ ПЕРИСТАЛЬТИКУ И СЕКРЕЦИЮ

Общие подходы к обследованию и лечению пациентов, страдающих запором, разработаны ведущими российскими экспертами и представлены в Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации [16]. Действие многих средств для нормализации стула основано именно на стимуляции кишечной моторики и секреции [16].

Высокоэффективны, безопасны даже при длительном приеме осмотические слабительные на основе полиэтиленгликоля, лактулозы и лактитола [16]. Среди препаратов, непосредственно стимулирующих перистальтику (прокинетики), наиболее широко применяется агонист серотониновых рецепторов 4-го типа пруклоприд [16].

Пропульсивные сокращения толстой кишки возникают под влиянием таких лекарственных средств, как антагонисты α_2 -адренорецепторов и ингибиторы холинэстеразы; ритмические сокращения усиливаются под действием агонистов холинергических M_2 , M_3 -холинорецепторов (например, бетанехола). Однако препараты этих классов в современной гастроэнтерологии не применяются, поскольку их безопасные формы с высокой селективностью действия на кишечник пока не разработаны. В фазе экспериментальных и клинических исследований находятся препараты, стимулирующие серотониновые рецепторы 3-го типа и подавляющие активность кишечной нейрональной NO-синтазы.

Для лечения запора также применяются препараты, усиливающие кишечную секрецию («секретогены»), – активатор хлоридных каналов 2-го типа любипростон, агонист гуанилатциклазы С линаклотид (последний пока не зарегистрирован в России).

Гигантские пропульсивные сокращения могут появляться, а кишечная секреция – усиливаться под влиянием веществ, стимулирующих хеморецепторы слизистой – олеиновой кислоты, желчных кислот, касторового масла, антрахинонов (сеннозидов, компонентов крушины, ревеня, алоэ) и таких лекарственных средств, как глицерин, и производные дифенилметана, – бисакодил и натрия пикосульфат. Лекарственные препараты на основе этих веществ обозначают как «стимулирующие слабительные»; в силу достаточно выраженного просекреторного действия их рекомендуется применять не более 14 дней за один курс – при эпизодическом запоре, задержке стула на фоне хронического запора, в ситуациях, когда необходимо избегать натуживания, при болезненной дефекации, после родоразрешения, при дивертикулите и болезненных процессах в области прямой кишки [16]. Эти препараты, в силу их безопасности и высокой эффективности, широко применяются в практике, их весьма часто назначают при задержке стула более 2–3 дней.

Бисакодил и натрия пикосульфат гидролизуются в кишечнике с образованием одного и того же вещества – бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метана, однако это превращение происходит разными путями. Бисакодил подвергается действию кишечных ферментов и поэтому действует как в тонкой, так и в толстой кишке (если лекарственная форма не имеет оболочки, защищающей от высвобождения в тонкой кишке). Натрия пикосульфат гидролизуются ферментами микрофлоры ободочной кишки, соответственно, его действие ограничивается этим отделом.

Бис-(п-гидроксифенил)-пиридило-2-метан действует местно, системное поглощение его минимально. Этот активный метаболит при контакте с рецепторами слизистой оболочки ободочной кишки быстро стимулирует мощную пропульсивную активность кишечника как у здорового человека, хотя у пациентов с запором этот эффект может оказаться слабее. Бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метан также повышает кишечную секрецию [17]. Есть данные, что это вещество стимулирует высвобождение серотонина из энтерохромаффинных клеток, вызывая возбуждение нейронов подслизистого и межмышечного сплетений и интерстициальных клеток Кахаля, которые, в свою очередь, активируют гладкомышечные клетки продольного и циркулярного слоев; под влиянием серотонина усиливается выделение ацетилхолина. При возбуждении двигательных нейронов сокращения могут суммироваться, вызывая появление пропульсивных волн.

Пикосульфат натрия обладает таким важным преимуществом, как избирательное действие на толстую кишку и невмешательство в работу тонкой кишки. Выраженность просекреторного эффекта натрия пикосульфата зависит от дозы слабительного: в малых количествах оно предотвращает всасывание воды и натрия, а в больших дозах – стимулирует выделение этих веществ в просвет. Комбинированное прокинетическое и просекреторное действие натрия пикосульфата сопровождается размягчением стула и облегчением дефекации. Дозировка подбирается индивидуально, исходя из средней рекомендуемой в инструкции дозы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка М. 45 лет пришла на консультацию с жалобами на затрудненную дефекацию: при наличии достаточно сильного позыва на дефекацию пациентка ощущает препятствие в прямой кишке, вынуждена длительно натуживаться и прибегать к специальным приемам, облегчающим дефекацию, в частности к надавливанию на тазовое дно. Несмотря на наличие позывов, нередко посещение туалета оказывается бесплодным; в такие дни пациентку беспокоит вздутие живота, отсутствие аппетита, чувство переполнения в подложечной области после еды.

Появление запора отмечает с 30 лет, когда после вторых родов стала отмечать сложности с опорожнением прямой кишки: ощущала препятствие для эвакуации

каловых масс, была вынуждена прибегать к надавливанию на тазовое дно. Гинеколог сообщил о наличии опущения задней стенки влагалища с образованием ректоцеле, от предложенного оперативного вмешательства (пластики тазового дна) пациентка воздержалась. Рекомендованы упражнения для тренировки мышц тазового дна, которые не оказали отчетливого эффекта. Для лечения запора в первые годы часто применяла глицериновые свечи, микроклизмы, однако на этом фоне отмечено появление раздражения в области прямой кишки. При приеме лактулозы и полиэтиленгликоля пациентка отмечала неприятные распирающие ощущения в животе. Год назад проведена колоноскопия и осмотр колопроктологом, при котором вновь отмечено наличие ректоцеле. В дальнейшем была выработана следующая тактика лечения, которая помогла добиться наилучшего эффекта: утром пациента употребляла полноценный завтрак, через 20–30 мин. после которого обязательно посещала туалет для поддержания естественного позыва на дефекацию. Во время дефекации было рекомендовано занимать положение с притянутыми к животу ногами (за счет представления небольшой скамейки). Пациентка проводила повторные курсы лечения полиэтиленгликолем и при достижении ежедневной дефекации придерживалась питания с несколько повышенным содержанием растительной клетчатки за счет дополнительного приема спелых яблок, сухофруктов, киви, авокадо, отрубей и др. Кроме того, была рекомендована достаточная двигательная активность (ежедневная ходьба, упражнения для

укрепления мышц тазового дна). При появлении затруднений в дефекации и вздутия живота рекомендовано несколько ограничивать прием растительной пищи и дополнительно применять капли натрия пикосульфата от 1 до 7 дней. Клинический диагноз был сформулирован как «Хронический запор по типу нарушенной дефекации на фоне слабости мышц промежности, осложненный ректоцеле». Пациентка предупреждена о необходимости регулярного проведения колоноскопии для скрининга предраковых образований толстой кишки и о необходимости проведения своевременной операции пластики промежности при нарастании слабости мышц тазового дна и ректоцеле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ведении пациента, страдающего запором, помимо знаний о регуляции кишечной секреции и моторики, распознавания и возможного устранения его первичной причины, большое значение имеет продуманный подход к организации питания и следование разработанному алгоритму медикаментозного лечения. В схемах лечения могут применяться как осмотические слабительные и прокинетики, безопасные при длительном приеме, так и стимулирующие препараты, позволяющие добиться быстрого эффекта в более короткие сроки. 

Поступила / Received 30.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2020

Принята в печать / Accepted 04.05.2020

Список литературы / References

- Kojima M., Wakai K., Tokudome S. et al. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004;90(7):1397–1401. doi: 10.1038/sj.bjc.6601735.
- Watanabe T., Nakaya N., Kurashima K., Kuriyama S., Tsubono Y., Tsuji I. Constipation, laxative use and risk of colorectal cancer: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer*. 2004;40(14):2109–2115. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.014.
- Johansson M.E., Larsson J.M., Hansson G.C. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(1):4659–4665. doi: 10.1073/pnas.1006451107.
- Sarna S.K. *Colonic Motility: From Bench Side to Bedside*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452445>.
- Ueno T., Uemura K., Harris M.B., Pappas T.N., Takahashi T. Role of vagus nerve in postprandial antropyloric coordination in conscious dogs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(3):487–495. doi: 10.1152/ajpgi.00195.2004.
- Bharucha A.E. High amplitude propagated contractions. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(11):977–982. doi: 10.1111/nmo.12019.
- Auwerda J.J., Bac D.J., Schouten W.R. Circadian rhythm of rectal motor complexes. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(9):1328–32. doi: 10.1007/bf02234793.
- Guyton A.C. *Textbook of Medical Physiology*. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1991.
- Jun J.Y. The Excitatory Effect of Cholecystokinin on Colonic Motor Function via Cholecystokinin Receptor. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(1):4–5. doi: 10.5056/jnm.2011.17.1.4.
- Chen J.H., Parsons S.P., Shokrollahi M. et al. Characterization of Simultaneous Pressure Waves as Biomarkers for Colonic Motility Assessed by High-Resolution Colonic Manometry. *Front Physiol*. 2018;9:1248. doi: 10.3389/fphys.2018.01248.
- Архипов В.Ю. Инулин и олигофруктоза: эффективность в качестве пребиотического волокна для кондитерской промышленности. *Фундаментальные исследования*. 2014;9(6):1216–1219. Режим доступа: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35041>.
- Архипов В.Ю. Inulin and oligofructose: efficiency as a prebiotic fiber for the confectionery industry. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2014;9(6):1216–1219. (In Russ.) Available at: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35041>.
- Hwang N., Eom T., Gupta S.K., Jeong S.Y., Jeong D.Y., Kim Y.S. et al. Genes and Gut Bacteria Involved in Luminal Butyrate Reduction Caused by Diet and Loperamide. *Genes (Basel)*. 2017;8(12):pii: E350. doi: 10.3390/genes8120350.
- Damiano S., Sasso A., De Felice B., Di Gregorio I., La Rosa G., Lupoli G.A. et al. Quercetin Increases MUC2 and MUC5AC Gene Expression and Secretion in Intestinal Goblet Cell-Like LS174T via PLC/PKCα/ERK1-2 Pathway. *Front Physiol*. 2018;9:357. doi: 10.3389/fphys.2018.00357.
- Briguglio M., Dell'Osso B., Panzica G., Malgaroli A., Banfi G., Zanaboni D.C. et al. Dietary Neurotransmitters: A Narrative Review on Current Knowledge. *Nutrients*. 2018;10(5):pii: E591. doi: 10.3390/nu10050591.
- Łowicka E., Beltowski J. Hydrogen sulfide (H₂S) – the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol Rep*. 2007;59(1):4–24. Available at: http://www.if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2007/1_4.pdf.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):75–83. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova Y.A., Baranskaya Y.K. et al. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):75–83. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83.
- Talley N.J. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):750–758. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07306.x.

Информация об авторах:

Шульпекова Юлия Олеговна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: jshulpekova@gmail.com

Русяев Вячеслав Юрьевич, студент 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», 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: slava.rusyaev@yandex.ru

Шептулин Дмитрий Аркадьевич, студент 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», 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: lugburzag@yandex.ru

Шульпекова Надежда Владимировна, студентка 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», 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: nadshul@gmail.com

Information about the authors:

Yulia O. Shulpekova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Internal Diseases Propedeutics, 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: jshulpekova@gmail.com

Vyacheslav Yu. Rusyaev, 6th year student, International School "Medicine of the Future", 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: slava.rusyaev@yandex.ru

Dmitriy A. Sheptulin, 6th year student, International School "Medicine of the Future", 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: lugburzag@yandex.ru

Nadezhda V. Shulpekova, 6th year student, International School "Medicine of the Future", 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: nadshul@gmail.com

Опыт применения устекинумаба у пациентов с болезнью Крона с внекишечными проявлениями (псориаз)

П.А. Макаrchук[✉], ORCID: 0000-0001-8053-8764, e-mail: pashka_m79@mail.ru

Е.Ю. Ломакина, ORCID: 0000-0002-7703-8328, e-mail: Kate-den@yandex.ru

Е.А. Белоусова, ORCID: 0000-0003-4523-3337, e-mail: eabelous@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Язвенный колит и болезнь Крона являются тяжелыми иммуноопосредованными заболеваниями. Внекишечные проявления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) значительно увеличивают бремя, налагаемое на пациента. К наиболее распространенным внекишечным проявлениям относятся узловатая эритема, анкилозирующий спондилит, первичный склерозирующий холангит. Часть внекишечных проявлений зависит от активности воспалительного процесса в кишечнике и может быть купирована при лечении ВЗК, другая часть требует специфической терапии, так как не зависит от степени воспаления в кишечнике. У пациентов с ВЗК повышен риск развития осложнений со стороны других систем органов, например, остеопороза, венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистых заболеваний. С воспалительными заболеваниями кишечника связаны такие иммуноопосредованные заболевания, как рассеянный склероз и псориаз, однако эти состояния могут также являться осложнениями терапии ВЗК. В связи с этим пациенты и медицинские работники должны проявлять бдительность при выявлении внекишечных проявлений и осложнений ВЗК, а терапия по возможности должна быть направлена как на лечение основного заболевания, так и на купирование внекишечных проявлений. Интерлейкин-12/23 является важным цитокином в развитии воспалительного процесса при иммуноопосредованных заболеваниях. Устекинумаб путем блокирования интерлейкина 12/23 эффективен в лечении не только ВЗК, но и псориаза. Препарат демонстрирует более высокий показатель «выживаемости терапии» в сравнении с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. В статье показан опыт применения устекинумаба при тяжелой сочетанной патологии – болезни Крона в форме илеоколита и вульгарного псориаза с начальными проявлениями псориатического артрита на фоне неэффективности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, Болезнь Крона, внекишечные проявления, псориаз, устекинумаб

Для цитирования: Макаrchук П.А., Ломакина Е.Ю., Белоусова Е.А. Опыт применения устекинумаба у пациентов с болезнью Крона с внекишечными проявлениями (псориаз). *Медицинский совет*. 2020;(15):121–126. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-121-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ustekinumab in patients with Crohn's disease with extraintestinal manifestations (psoriasis)

Pavel A. Makarchuk[✉], ORCID: 0000-0001-8053-8764, e-mail: pashka_m79@mail.ru

Ekaterina Yu. Lomakina, ORCID: 0000-0002-7703-8328, e-mail: Kate-den@yandex.ru

Elena A. Belousova, ORCID: 0000-0003-4523-3337, e-mail: eabelous@yandex.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Ulcerative colitis and Crohn's disease are severe immune-mediated diseases. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) significantly increase the burden to the patient. The most common extraintestinal manifestations include erythema nodosum, ankylosing spondylitis, and primary sclerosing cholangitis. Some of the extraintestinal manifestations depend on the activity of the inflammatory process in the intestine and can be reversed during treatment of IBD, while the others require specific therapy, since it does not depend on the degree of inflammation in the intestine. Patients with IBD are at increased risk of developing complications caused by other organ systems, such as osteoporosis, venous thromboembolism, and cardiovascular diseases. Immune-mediated diseases such as multiple sclerosis and psoriasis have been associated with inflammatory bowel disease, but these conditions can also be complications of IBD therapy. In this regard, patients and healthcare providers should exercise vigilance in identifying extraintestinal manifestations and complications of IBD, and the therapy should be aimed both at treating the underlying disease and reversing extraintestinal manifestations as much as possible. Interleukin-12/23 is an important cytokine in the inflammatory process development in the immune-mediated diseases. Ustekinumab is effective in treating not only IBD, but also psoriasis by blocking interleukin 12/23. The drug shows a higher survival index of the therapy as compared to tumour necrosis factor- α inhibitors. The article describes the experience of using ustekinumab in severe concomitant pathology – Crohn's disease in the form of ileocolitis and psoriasis vulgaris with initial manifestations of psoriatic arthritis against ineffectiveness of tumour necrosis factor- α inhibitors.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, psoriasis, ustekinumab

For citation: Makarchuk P.A., Lomakina E.Yu., Belousova E.A. Ustekinumab in patients with Crohn's disease with extraintestinal manifestations (psoriasis). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):121–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-121-126.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются хроническими иммуноопосредованными процессами с развитием местных и системных осложнений. Заболевания развиваются в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды.

Помимо клинических симптомов, непосредственно связанных с поражением желудочно-кишечного тракта, ВЗК также ассоциированы с рядом внекишечных проявлений. К внекишечным проявлениям при ВЗК могут относиться либо хронические иммунные заболевания, которые поражают другие системы и органы, либо распространенные заболевания других органов, частота которых при ВЗК увеличивается. По данным популяционного исследования UMIBDED, у 6,2% пациентов с ВЗК развивается по крайней мере одно из основных изученных внекишечных проявлений, а у 0,3% – несколько [1]. Активность внекишечных проявлений может как зависеть, так и не зависеть от воспалительного процесса в кишечнике.

К наиболее частым внекишечным проявлениям, течение которых соответствует выраженности воспалительного процесса в кишечнике при ВЗК, относятся узловатая эритема и периферический артрит. Узловатая эритема наиболее часто развивается на передней поверхности обеих голеней и обычно проявляется в виде возвышающихся над поверхностью кожи болезненных узлов красного цвета. Узловатая эритема с одинаковой частотой встречается у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом – 1,9%, но у женщин она возникает чаще. Артралгия может отмечаться почти у 25% пациентов с ВЗК, в то время как явный воспалительный артрит обнаруживается менее чем у 25% пациентов с ВЗК [2].

Не зависят от воспалительного процесса в кишечнике ирит/иридоциклит/увеит, первичный склерозирующий холангит и анкилозирующий спондилит. Поражение глаз – наиболее частое из всех оцениваемых внекишечных проявлений в исследовании UMIBDED (2,2% женщин и 1,1% мужчин) [1]. По данным ретроспективного популяционного исследования, проведенного в Дании, у 2,7% пациентов с ВЗК имеется ПСХ. В большинстве случаев (72%) это были пациенты с ЯК, и у 78% из них отмечалось тотальное поражение. У 91% пациентов с ПСХ и болезнью Крона отмечалось поражение толстой кишки [3]. Анкилозирующий спондилит при ВЗК чаще встречается у мужчин и чаще при болезни Крона (2,7%) [1]. Течение анкилозирующего спондилита у пациентов с ВЗК такое же, как и при спорадической форме заболевания. В мета-анализе 71 исследования, в котором регистрировали распространенность сакроилеита, анкилозирующего спондилита и артрита, совокупная распространенность сакроилеита составляла 10%, анкилозирующего спондилита – 3% и артрита – 13% [4, 5].

У пациентов с ВЗК повышен риск развития осложнений со стороны других систем органов, например сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза. Метаанализ шести исследований показал, что ВЗК сопровождается умеренным повышением риска развития ишемической болезни сердца (отношение шансов 1,19; 95%-ный доверительный интервал 1,08–1,31) как у пациентов с болезнью Крона, так и у пациентов с язвенным колитом [6]. По данным многоцентрового австрийского исследования с участием 116 пациентов с ВЗК и эпизодом венозной тромбоэмболии в анамнезе, 86 случаев возникли при отсутствии провоцирующих факторов. Вероятность рецидива через пять лет после прекращения применения антикоагулянтов была выше у пациентов с ВЗК, чем у пациентов без ВЗК (33,4%; 95% ДИ 21,8–45,0 против 21,7%; 95% ДИ 18,8–24,6; $p = 0,01$) [7]. Риск развития остеопороза у пациентов с ВЗК связан с трудностью достижения пиковой костной массы в молодости и ускоренной потерей костной массы во взрослом возрасте. В исследовании, проводившемся с использованием базы данных UMIBDED, было показано, что у лиц с ВЗК риск перелома на 40% выше, чем у лиц того же возраста и пола без ВЗК [8, 9].

Важными и часто встречающимися сопутствующими заболеваниями при ВЗК являются психические расстройства: депрессия и тревожные расстройства развиваются как минимум в два раза чаще, чем в общей популяции, хотя их не всегда диагностируют и лечат [10, 11].

Отдельной категорией внекишечных проявлений являются состояния, связанные не только с ВЗК, но и с терапией ВЗК. Так, у пациентов с ВЗК выше риск развития неходжкинских лимфом (азатиоприн/6-меркаптопурин), а также немеланомного рака кожи (тиопуринов и антагонистов ФНО) и меланомы (антагонисты ФНО) [12, 13]. По сравнению с общей популяцией у пациентов с ВЗК повышен риск развития псориаза [14]. Распространенность его составляет 1,7% как при болезни Крона, так и при язвенном колите. Несмотря на то что терапия антагонистами ФНО используется в лечении псориаза, было показано, что при ее назначении для лечения ВЗК она может вызывать псориаз [15].

Оптимальным методом лечения как болезни Крона, так и язвенного колита с внекишечными проявлениями может быть биологическая терапия, позволяющая одновременно лечить ВЗК и иммуноопосредованные заболевания. Одним из эффективных препаратов в лечении ВЗК путем блокирования интерлейкина-12/23 является устекинумаб. Эффективность, а также хороший профиль безопасности устекинумаба при болезни Крона и псориазе показаны в различных клинических исследованиях [16–20]. У препарата устекинумаб высокий показатель «выживаемости терапии» – промежуток времени с момента начала терапии до прекращения приема препарата. Отсутствие или снижение эффективности и нежелательные явления – это наиболее распространенные факторы, влияющие на прекращение терапии. «Высокая выживаемость» – косвенный показатель эффективности, безопасности и приверженности терапии в клинической практике. Средняя годовая выживаемость устекинумаба составляет 87%, в то время как для ингибиторов ФНО-а – 70% у

пациентов с псориазом [21]. По данным анализа австралийского регистра пациентов с ВЗК, при болезни Крона устекинумаб демонстрирует самый высокий уровень выживаемости терапии (медиана выживаемости была > 74,6% у пациентов, наблюдавшихся 24,6 мес.), далее – ведолизумаб и адалимумаб ($p = 0,03$). Важно отметить также, что выживаемость терапии на устекинумабе не зависела от применения препарата в 1-й, 2-й или последующих линиях терапии ($p < 0,05$) [22].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная С., 42 года, поступила в отделение гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на кашицеобразный стул до 4–5 раз с примесью слизи, боли в локтевых суставах, мелких суставах кистей, повышение температуры тела до 37,3 °С, отечность, мокнутие промежности и области ануса, гиперемия левого уха, носа и верхней губы.

Из анамнеза известно, что в 2003 г. был выставлен диагноз «псориаз», проводилась местная терапия глюкокортикоидными мазями с положительным эффектом. В 2006 г. перенесла туберкулез легких, в связи с чем была выполнена резекция левого легкого по поводу туберкулемы. В 2008 г. приступ абдоминальной боли, в связи с чем по месту жительства была проведена диагностическая лапаротомия, диагностирована болезнь Крона в форме терминального илеита, произведена резекция терминального отдела подвздошной кишки. Диагноз был подтвержден по данным морфологического исследования резецированного участка кишки (наличие гранулем). Получала препараты 5-АСК (сульфасалазин 2 г/с). В 2009 г. – частичная кишечная непроходимость в связи со стриктурой устья баугиниевой заслонки, была начата терапия буденофальком 9 мг, с положительным эффектом. Ухудшение состояния в 2010 г., когда появилась субфебрильная температура, абдоминальная боль, диарея, были обнаружены признаки хронической кишечной непроходимости, по поводу которой по месту жительства в январе 2011 г. выполнена рела-

паротомия, санация и дренирование брюшной полости. Иммуносупрессоров и ГИБП не получала. В 2013 г. впервые отметила боль в ампулярном отделе прямой кишки, однако при УЗИ прямой кишки с ректальным датчиком патологии выявлено не было. В апреле 2013 г. при контрольном обследовании диаскин-тест был положительным и назначен курс туберкулостатической терапии (изониазид, витамин В6) в течение 12 нед. После этого курса по поводу болезни Крона была назначена ГИБТ: Адалимумаб (Хумира) с положительным эффектом. В 2015 г. впервые отметила высыпания на коже ягодиц, дерматологом был выставлен диагноз «распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, рецидивирующая пиодермия». Был проведен курс терапии тиосульфатом натрия в/в, гемодезом, тренталом в/в в сочетании с местной терапией, с положительным эффектом. Продолжала получать Хумиру. В этот период из симптомов болезни Крона беспокоила периодически умеренная боль в животе, стул 2 раза в сутки кашицеобразный.

Очередное обращение к дерматологу – в марте 2016 г., когда был выставлен диагноз: Фурункулез, генерализованная форма с поражением волосистой части головы, подмышечных впадин, области пупка и кожи лица. Очаговая аллопеция. Местное лечение и аутогемотерапия без эффекта.

В сентябре 2016 г. повторно диаскин-тест – положительный, назначен изониазид. В это же время появились тошнота, отек и гиперемия левого уха с подъемом температуры тела до 37,4 °С. Изониазид был заменен на фтивазид. Биологическую терапию рекомендовано продолжать на фоне туберкулостатиков.

В ноябре 2016 г. отметила гиперемию левого уха, отек промежности и ануса. Экзема кожи промежности и ушной раковины, осложненная вторичной инфекцией. Двусторонний наружный отит.

В сентябре 2017 г. – острый гнойный парапроктит, выполнено вскрытие и дренирование.

Последнее введение Хумиры в сентябре 2017 г.

Ухудшение состояния в ноябре 2017 г., когда отметила учащение стула до 5 раз с примесью слизи, боли в локтевых

● **Рисунок 1.** Мокнутие с отеком и гиперемией в области промежности
● **Figure 1.** Oozing with edema and hyperemia in the perineal region



● **Рисунок 2.** Мокнутие с отеком и гиперемией в области ануса
● **Figure 2.** Oozing with edema and hyperemia in the area of the anus

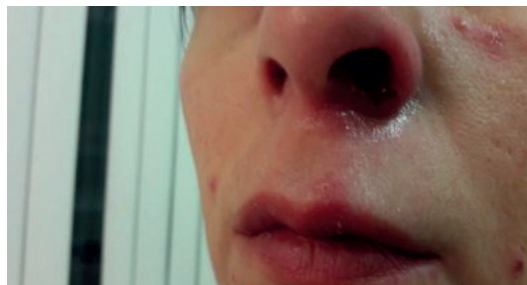


● **Рисунок 3.** Левое ухо отечное, гиперемированное, с корками
● **Figure 3.** The left ear is edematous, hyperemic and crusting



● **Рисунок 4.** Отек и гиперемия носа и верхней губы

● **Figure 4.** Swelling and hyperemia of the nose and upper lip



● **Рисунок 5.** Псориазические бляшки на коже локтей

● **Figure 5.** Psoriatic plaques on the elbow skin



и мелких суставах кистей, субфебрильную температуру, отечность, гиперемия и мокнутие промежности, области ануса (рис. 1, 2), левого уха (рис. 3), носа и верхней губы (рис. 4).

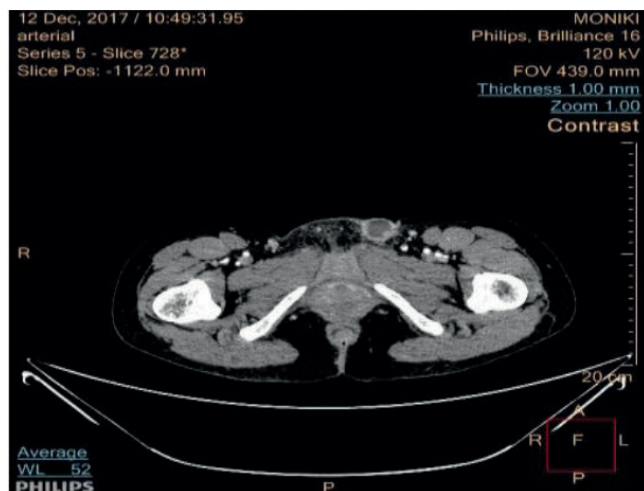
Госпитализация в гастроэнтерологическое отделение МОНИКИ. На момент осмотра у больной дефицит массы тела – ИМТ 16 (18,5–25). Псориазические бляшки на коже локтей (рис. 5), кистей, живота. Левое ухо отечное, гиперемированное, с корками, отек и гиперемия носа и верхней губы, мокнутие с отеком и гиперемией в области промежности и ануса. Температура тела 37,5 °С, при пальпации живот болезненный в правой подвздошной и околопупочной области, жидкий стул 5 раз с примесью слизи.

Отмечено ускорение СОЭ до 32 мм/ч, СРБ 9,0 г/л (2 нормы), повышение фибриногена до 4,91 г/л. В отделяемом из мокнувших кожных элементов получен рост *S. aureus* [КОЕ/мл] 6×10^9 .

МСКТ брюшной полости с контрастированием кишечника: более высокая контрастность тканей и «плотное» контрастирование сосудов. Просвет дистальных отделов подвздошной кишки сужен до 1,8 мм, протяженность – 10 см, толщина стенки – 6,5 мм. Гиперваскуляризация слизистого слоя и брыжеечного края кишки. Престенотическое расширение просвета кишки. Утолщение стенки нижнеампулярного отдела прямой кишки до 16 мм (рис. 6), гиперваскуляризация жировой клетчатки, накопление кон-

● **Рисунок 6.** Абсцесс левой паховой области

● **Figure 6.** The site of active inflammation in the rectal lower ampulla

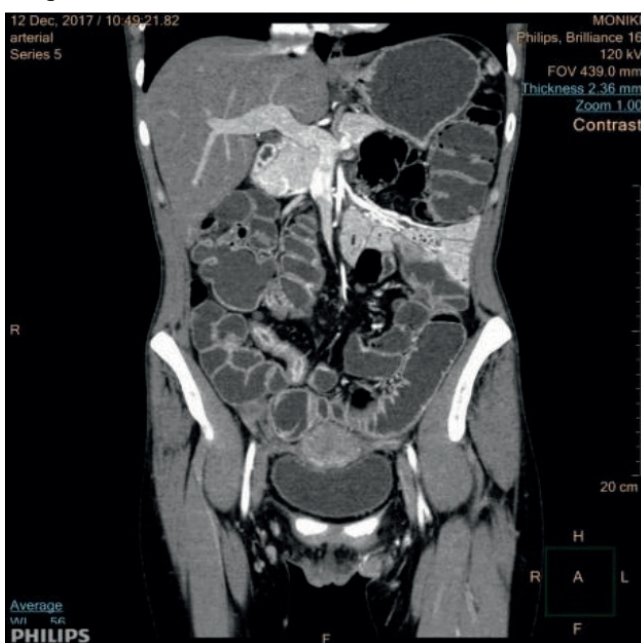


трастного вещества, преимущественно левой полуокружности. В левой паховой области округлое объемное образование с нечеткими контурами, накапливающее контрастное вещество по периферии, 17 мм x 19 мм. Группа паховых лимфатических узлов, интенсивно накапливающих контрастное вещество, от 4 до 10 мм. Мягкие ткани промежности уплотнены. Заключение: болезнь Крона, фибростенотическая стадия. Стриктура дистальных отделов подвздошной кишки с

активным воспалением (рис. 7). Активное воспаление нижнеампулярного сегмента прямой кишки, инфильтрат (абсцесс?) левой паховой области (рис. 8).

● **Рисунок 7.** Стриктура в подвздошной кишке

● **Figure 7.** The ileal stricture



При колоноскопии: в поперечной ободочной кишке илеотрансверзоанастомоз «конец в бок», на слизистой оболочке мелкие эрозии с фибрином. Осмотр подвздошной кишки на 7 см, далее кольцевидное сужение просвета (Д 1,0 см) на протяжении 1–2 см. Слизистая оболочка с плоскими эрозиями с фибрином. Прямая кишка: просвет расправляется, слизистая оболочка розовая, в нижнеампулярном отделе вздутие стенки округлой формы. Заключение: Болезнь Крона, стенозирующая форма. Резекции подвздошной кишки, илеотрансверзоанастомоз. Стриктура в зоне анастомоза.

Дерматолог: Микробная экзема. Вульгарный псориаз. Хронический фурункулез. Рекомендовано: антибактериальная терапия, цинковая паста, крем тридерм, натрия тиосульфат, кальция глюконат, супрастин, поляризованный свет.

Офтальмолог: Инфекционно-аллергический блефароконъюнктивит левого глаза. Данных за увеит нет.

● **Рисунок 8.** Участок активного воспаления в нижеампулярном отделе прямой кишки

● **Figure 8.** The left groin abscess



Рекомендовано: местно: окомистин 3 р/д, опатанол 3 р/д, вигамокс 3 р/д.

Колопроктолог: При осмотре в промежности и перианально – выраженные явления дерматита с мацерацией и отеком. При пальцевом осмотре и РРС до 6 см, у проксимального края анального канала (на 4 см от края ануса) – болезненный инфильтрат не более 1,5 см, без признаков флюктуации, с неровной кратерообразной верхушкой, направленной в сторону ампулы. Заключение: неполный внутренний свищ прямой кишки с парафистулярным инфильтратом? Выполнено вскрытие абсцесса надлобковой области и исследование на флору и чувствительность, получен рост *S. aureus* 2×10^9 КОЕ/мл.

Гинеколог: пиодермия нижних половых органов и промежности. В кожном биоптате: грануляционная ткань, фиброзная ткань с фрагментами многослойного плоского эпителия и гнойно-гранулематозным воспалением. При окраске по Циллю – Нильсену и PAS патогенных микроорганизмов не выявлено. Заключение: данных за туберкулез кожи нет. Изменения могут наблюдаться при нейтрофильном дерматозе, ассоциированным с гастроинтестинальными заболеваниями.

Цитологическое исследование: 1 стеклопрепарат. Мазок содержимого вскрывшегося фурункула, окрашенный по Циль – Нильсену. Микроскопическое описание: детрит, небольшое количество эритроцитов, сегментоядерные нейтрофилы. Заключение: картина соответствует гнойному воспалению.

Консилиум дерматологов: распространенный вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия. Пиодермия в стадии разрешения.

Микробная экзема в стадии разрешения. Из содержимого папул высеян *S. aureus* 10^9 . Рекомендовано: продолжить антибактериальную терапию и местное лечение.

Заключительный диагноз основной: активная болезнь Крона в форме илеоколита, стенозирующая форма, тяжелое течение. Формирующийся неполный свищ прямой кишки. Резекция терминального отдела подвздошной кишки с наложением илеоасцендоанастомоза. Внекишечные проявления: распространенный вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия. Суставные проявления расценены в рамках начальных стадий псориатического артрита. Неэффективность и гнойные осложнения терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (адалимумабом).

Сопутствующий диагноз: Пиодермия в стадии разрешения. Микробная экзема в стадии разрешения.

Таким образом, у больной с многолетним осложненным течением болезни Крона и ограниченной формой вульгарного псориаза терапия адалимумабом оказалась неэффективной, о чем свидетельствуют активные воспалительные изменения, выявленные при колоноскопии и МРТ, формирование свища в прямой кишке. На фоне лечения отмечено прогрессирование и распространение псориаза и вторичной гнойной инфекции. В анамнезе операция по поводу туберкулеза легких и повторные курсы туберкулостатиков по поводу латентного туберкулеза.

Указанные изменения не позволяют проводить дальнейшую терапию ингибиторами фактора некроза опухоли. Также при потере эффективности первого ингибитора фактора некроза опухоли переключение на второй представитель данного класса считается менее эффективной стратегией в сравнении с выбором генно-инженерного биологического препарата с другим механизмом действия [23]. Сочетание иммуновоспалительных заболеваний (болезнь Крона и псориаз) не дает возможности назначить препарат селективного действия ведолизумаб. В то же время переход на ведолизумаб при неэффективности первого ингибитора фактора некроза опухоли считается менее эффективной стратегией в сравнении с переходом на устекинумаб [24]. У больной есть прямые показания для назначения препарата из класса ингибиторов интерлейкинов 12/23-устекинумаб по двум показаниям: болезнь Крона, псориаз с начальными явлениями псориатического артрита.

Больная получает устекинумаб (Стелара) в течение 1 года по схеме, рекомендованной для болезни Крона: индукция в/в и поддерживающая терапия 90 мг п/к каждые 12 нед. Динамика положительная: стул нормализовался, абдоминальная боль возникает редко, кожные проявления почти исчезли, остаются отдельные псориатические бляшки. Лечение продолжается. Планируется контрольная колоноскопия и МРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия, направленная на купирование воспалительного процесса в кишечнике, является лучшим спо-

соединением предотвращения многих внекишечных проявлений или снижения их бремени для пациента, однако течение некоторых внекишечных проявлений не зависит от активности заболевания кишечника. Приведенный клинический случай свидетельствует об оптимальной, с нашей точки зрения, схеме лечения с применением

устекинумаба. Препарат продемонстрировал эффективность при сочетанной патологии и хорошую переносимость.



Поступила / Received 02.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2020
Принята в печать / Accepted 18.09.2020

Список литературы / References

- Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P., Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1116–1122. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
- Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M., Lakatos P.L., Navarini A., Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–1992. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
- Sørensen J.O., Nielsen O.H., Andersson M., Ainsworth M.A., Ytting H., Børdal E., Jess T. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977–2011. *Liver Int.* 2018;38(3):532–541. doi: 10.1111/liv.13548.
- Ossum A.M., Palm Ø., Lunder A.K., Cvanarova M., Banitalebi H., Negård A. et al. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease: Results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *J Crohns Colitis.* 2018;12(1):96–104. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx126.
- Karremans M.C., Luime J.J., Hazes J.M.W., Weel A.E.A.M. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2017;11(5):631–642. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199.
- Singh S., Singh H., Loftus E.V., Pardi D.S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):382–393.E1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.023.
- Novacek G., Weltermann A., Sobala A., Tilg H., Petritsch W., Reinisch W. et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology.* 2010;139(3):779–U114. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.026.
- Hansen M.A., Overgaard K., Riis B.J., Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ.* 1991;303(6808):961–964. doi: 10.1136/bmj.303.6808.961.
- Targownik L.E., Bernstein C.N., Leslie W.D. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(2):168–174. doi: 10.1097/MOG.0000000000000037.
- Bernstein C.N., Hitchon C., Bolton J.M., Sareen J., Walker J.R. et al. Increased burden of psychiatric disorders in inflammatory bowel disease; in press. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):360–368. doi: 10.1093/ibd/izy235.
- Graff L.A., Walker J.R., Bernstein C.N. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: A review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):1105–1118. doi: 10.1002/ibd.20873.
- Pedersen N., Duricova D., Elkjaer M., Gomborg M., Munkholm P., Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1480–1487. doi: 10.1038/ajg.2009.760.
- Khan N., Abbas A.M., Lichtenstein G.R., Loftus E.V. Jr, Bazzano L.A. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: A nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology.* 2013;145(5):1007–1015.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.035.
- Bernstein C.N., Wajda A., Blanchard J.F. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology.* 2005;129(3):827–836. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.021.
- Hellström A.E., Färkkilä M., Kolho K.L. Infliximab-induced skin manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(5):563–571. doi: 10.3109/00365521.2015.1125524.
- Macaluso F.S., Orlando A., Cottone M. Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. *Exp Opin Biol Ther.* 2019;19(2):89–98. doi: 10.1080/14712598.2019.1561850.
- Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C., Jacobstein D., Lang Y., Friedman J.R. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946–1960. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
- Hanauer S.B., Sandborn W.J., Feagan B.G., Gasink C., Jacobstein D., Zou B. et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):23–32. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz110.
- McInnes I.B., Kavanaugh A., Gottlieb A.B., Puig L., Rahman P., Ritchlin C. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PUSMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780–789. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
- Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A., McInnes I.B., Puig L., Li S. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PUSMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990–999. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655.
- No D.J., Inkeles M.S., Amin M., Wu J.J. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):460–466. doi: 10.1080/09546634.2017.1398393.
- Ko Y., Paramsothy S., Leong R. P361 The effect of immunomodulators and other factors on the persistence of biological agents for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from the Australian population-based registry. *JCC.* 2020;14(Suppl. 1):S342–S343. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.490.
- Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., Assche G.V., Lindsay J.O. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *JCC.* 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- Rayer C., Roblin X., Laharie D., Caron B., Flamant M., Dewitte M. et al. P665 Which second-line biologic after anti-TNF failure during Crohn's disease: Ustekinumab or vedolizumab, a multicentre retrospective study. *JCC.* 2020;14(Suppl. 1):S547. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.793.

Информация об авторах:

Макачук Павел Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: pashka_m79@mail.ru

Ломакина Екатерина Юрьевна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; Kate-den@yandex.ru

Белюсова Елена Александровна, д.м.н., профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: eabelous@yandex.ru

Information about the authors:

Pavel A. Makarchuk, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Gastroenterology and Hepatology, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: pashka_m79@mail.ru

Ekaterina Yu. Lomakina, Junior Researcher, Department of Gastroenterology and Hepatology, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: Kate-den@yandex.ru

Elena A. Belousova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: eabelous@yandex.ru

Опыт применения адалимумаба и азатиоприна в качестве профилактики послеоперационного рецидива болезни Крона

А.В. Полетова✉, ORCID: 0000-0003-2485-0723, e-mail: poletova35@gmail.com

М.В. Шапина, ORCID: 0000-0003-1172-6221, e-mail: shapina.mv@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салыма Адиля, д. 2

Резюме

Введение. Несмотря на улучшения ранней диагностики и развитие консервативной терапии болезни Крона (БК), примерно 70–80% пациентов выполняется хирургическое лечение по поводу осложнений. Хирургическое лечение не является избавлением от данного заболевания. Вопрос о выборе терапии в послеоперационном периоде для профилактики рецидива БК до сих пор остается спорным.

Цель. Сравнить эффективность иммуносупрессивной и биологической терапии в качестве послеоперационной противорецидивной терапии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 125 пациентов с БК, перенесших оперативное вмешательство, с 2010 по 2017 г. После операции больные были поделены на 3 группы. В первой группе противорецидивная терапия проводилась азатиоприном, во второй – адалимумабом, в третьей группе пациентам назначалась комбинированная терапия азатиоприном и адалимумабом. Клинический, эндоскопический и лабораторный анализ активности заболевания проводился через 3, 6 и 12 мес. после операции.

Результаты. В течение всего года терапии во всех трех группах рецидивы возникли только у 22 больных (22/125 17,6%). Статистически значимых отличий между группами ни на одном из этапов оценки не было получено. Статистически значимой корреляции между наличием факторов риска и рецидивами также не было выявлено.

Выводы. Данные нашего исследования продемонстрировали, что выбор противорецидивной терапии, в зависимости от факторов риска, является весьма спорным. Тем не менее активный эндоскопический мониторинг важен независимо от стратегии лечения. Также полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что частота обострений БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии не зависит от конкретно выбранного препарата, а также от демографических и анамнестических параметров.

Ключевые слова: болезнь Крона, рецидив, терапия, адалимумаб, азатиоприн

Для цитирования: Полетова А.В., Шапина М.В. Опыт применения адалимумаба и азатиоприна в качестве профилактики послеоперационного рецидива болезни Крона. *Медицинский совет*. 2020;(15):128–133. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-128-133.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adalimumab and azathioprine in the prevention of postoperative crohn's disease recurrence

Anna V. Poletova✉, ORCID: 0000-0003-2485-0723, e-mail: poletova35@gmail.com

Marina V. Shapina, ORCID: 0000-0003-1172-6221, e-mail: shapina.mv@yandex.ru

Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

Abstract

Introduction. Despite improvements in earlier diagnosis and the development of conservative therapy for Crohn's disease (CD), approximately 70–80% of patients undergo surgical treatment for complications. Surgical treatment is not a cure for this disease. The question of choosing therapy as a prevention of postoperative relapse of CD is still open.

AIM. To compare the effectiveness of immunosuppressive and biological therapy as a postoperative preventive therapy.

Materials and methods. The retrospective study included 125 patients with CD who underwent surgery in terms from 2010 to 2017. After the operation, patients were divided into 3 groups. Patients from the first group received azathioprine, from the second - adalimumab, and patients from the third group were prescribed combined therapy with azathioprine and adalimumab. Clinical, endoscopic, and laboratory data for analysis of disease activity was collected 3, 6, and 12 months after surgery.

Results. During the year of therapy in all three groups relapses occurred in only 22 patients (22/125 17.6%). There were no statistically significant differences between the groups at any of the assessment stages. There was also no statistically significant correlation between the presence of risk factors and relapses.

Conclusion. Our research has shown that the choice of anti-relapse therapy depending on risk factors is controversial. However, active endoscopic monitoring is important regardless of the treatment strategy. Also, our data allow us to conclude that the frequency of relapses of CD during the postoperative preventive therapy does not depend on the specific drug chosen, as well as on demographic and anamnestic parameters.

Keywords: Crohn's disease, relapse, treatment, adalimumab, azathioprine

For citation: Poletova A.V., Shapina M.V. Adalimumab and azathioprine in the prevention of postoperative crohn's disease recurrence. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):128–133. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-128-133.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на улучшения ранней диагностики и развития консервативной терапии болезни Крона (БК), примерно 70–80% пациентов выполняется хирургическое лечение по поводу осложнений (кишечная непроходимость, свищ, перфорация и др.) [1]. К сожалению, в отличие от язвенного колита оперативное вмешательство не избавляет от БК, и часто после удаления пораженного участка кишечника возникает рецидив в области анастомоза. Более 50% пациентов страдают от послеоперационного рецидива БК, в связи с чем остро встает вопрос о проведении профилактики послеоперационных рецидивов БК [2]. Считается, что стратификация рисков играет ключевую роль в назначении послеоперационной терапии. Пациенты с низким риском послеоперационных осложнений могут оставаться без терапии до проведения контрольной колоноскопии через полгода, в то время как пациентам с высоким риском требуется начинать профилактику [3, 4]. Однако в последнее время стали появляться публикации, опровергающие этот факт [5]. Для профилактики послеоперационных рецидивов БК применяется ряд лекарственных препаратов, среди которых основными являются иммуносупрессоры и биологические препараты. Тиопурины эффективны в отношении предотвращения послеоперационных рецидивов БК, но для развития терапевтического эффекта необходимо время. В то же время имеется высокий риск развития побочных эффектов, что может потребовать отмены препарата [6]. Биологическая терапия, в частности инфликсимаб и адалимумаб, доказала свою эффективность в профилактике послеоперационных рецидивов и может изменять естественное течение заболевания [5, 7–11]. Тем не менее эти данные ограничены, а сведения об эффективности проводимой послеоперационной терапии у пациентов БК в российской популяции отсутствуют, в связи с этим в условиях нашего центра было проведено исследование по сравнению иммуносупрессивной и биологической терапии в качестве противорецидивной терапии БК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 125 пациентов с БК, оперированных в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им.А.Н.Рыжих» Минздрава России с 2010 по 2017 г.

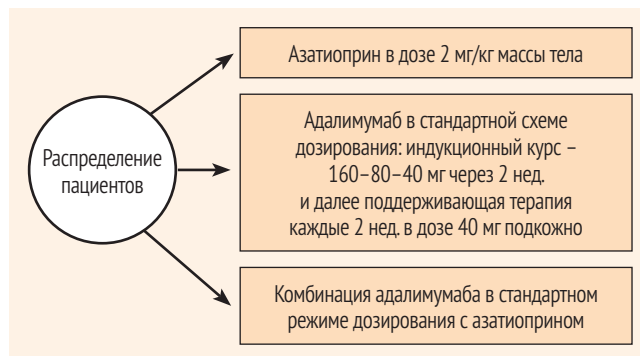
В исследование включались пациенты старше 18 лет с отсутствием воспалительных изменений в оставшихся отделах кишечника после хирургического вмешательства. Не включались пациенты с наличием предыдущих операций на кишечнике в анамнезе, удалением толстой кишки (ТК) при БК ТК и поражением тощей кишки.

Независимо от ранее проводимой терапии после оперативного вмешательства пациенты распределялись на три группы (рис. 1).

Клинический, лабораторный и инструментальный анализ активности заболевания проводился через 3, 6 и 12 мес. после оперативного вмешательства. Для клиниче-

● **Рисунок 1.** Распределение пациентов на группы после оперативного вмешательства

● **Figure 1.** Distribution of patients by groups after surgery



ской и лабораторной оценки использовали критерии Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России (табл. 1).

Эндоскопическая активность определялась по простой эндоскопической шкале SES-CD (табл. 2–3). Активность воспалительного процесса по SES-CD оценивается таким образом: 0–2 балла – ремиссия; минимальная активность – 3–6 баллов; умеренная активность – 7–15 баллов; высокая активность > 16 баллов.

● **Таблица 1.** Тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [12]

● **Table 1.** Attack severity by the criteria of the Society for the Study of Inflammatory Bowel Disease at the Association of Coloproctologists of Russia [12]

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	Менее 4	4–6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка	Отсутствует	≤38 °C	>38 °C
Тахикардия	Отсутствует	≤90 уд/мин	>90 уд/мин
Снижение массы тела	Отсутствует	<5%	5% и более
Гемоглобин	>100 г/л	90–100 г/л	<90 г/л
СОЭ	Норма	≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ	Норма	<10 г/л	>10 г/л
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

● **Таблица 2.** Простая эндоскопическая шкала болезни Крона (SES-CD) [13]

● **Table 2.** Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) [13]

Критерии	0	1	2	3
Размер язв (см)	–	Афты (0,1–0,5)	Язвы (0,5–2,0)	Большие язвы
Протяженность язвенных поражений	–	<10%	10–30%	>30%
Воспаление	Невоспаленные сегменты	<50%	50–75%	>75%
Стенозирование	Нет	Единичное, проходимо	Множественное, проходимо	Нет проходимости

● **Таблица 3.** Оценка простой эндоскопической шкалы болезни Крона

● **Table 3.** Assessment of the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

	Подвздошная кишка	Восходящая ободочная	Поперечная ободочная	Нисходящая ободочная	Прямая кишка	Итого
Размер язв	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Протяженность язвенных поражений	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Воспаление	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Стенозирование	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
						=Σ

n – сумма всех пораженных сегментов. $SES-CD = \Sigma - 1,4 \times n$

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 13.3. Для непараметрических показателей при сравнении групп использовался критерий Пирсона. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню признака использовался U-критерий Манна – Уитни.

Средний возраст пациентов составил 30,8 лет. Мужчин в исследовании было больше ($n = 71$; 56,8%), чем женщин ($n = 54$; 43,2%). По локализации поражения на момент включения в исследование более чем у половины пациентов был илеоколит ($n = 81$; 64,8%), у остальных – терминальный илеит ($n = 44$; 35,2%). Средняя продолжительность течения заболевания до момента операции составила 5 лет. У трети пациентов встречались перианальные поражения ($n = 38$; 30,4%) (табл. 4).

Илеоцекальная резекция (ИЦР) проведена 36% ($n = 45$) пациентов, комбинированная ИЦР – 44% ($n = 55$) пациентов, правосторонняя гемиколэктомия (ПГКЭ) – 20% ($n = 25$). До операции 55,2% ($n = 69$) пациентов терапию не получали, 32,8% ($n = 41$) получали азатиоприн, а 12% ($n = 15$) – антицитокиновую терапию (табл. 5).

После хирургических вмешательств из 125 пациентов в первую группу вошло 52% ($n = 65$), во вторую – 24% ($n = 30$), а в третью – 24% ($n = 30$).

Проводилась оценка на наличие отличий по параметрам: возраст, пол, длительность течения заболевания, протяженность поражения, перианальные поражения БК, вид оперативного вмешательства, ранее проводимая терапия. Статистически значимых отличий ни по одному из параметров в группах выявлено не было.

● **Таблица 4.** Клинико-демографические параметры исследуемой выборки пациентов

● **Table 4.** Clinical and demographic parameters of the study population

Параметр		Значение
Возраст		30,8 лет
Длительность течения заболевания		5 лет
Пол	Мужчины	71 (56,8%)
	Женщины	54 (43,2%)
Протяженность поражения	Терминальный илеит	44 (35,2%)
	Илеоколит	81 (64,8%)
Перианальные поражения		38 (30,4%)

● **Таблица 5.** Консервативная терапия до операции и вид хирургического вмешательства у исследуемых пациентов

● **Table 5.** Conservative therapy before surgery and type of surgery in the study population

Параметр		Значение
Препараты базисной терапии	Терапию не получали	55,2 (44%)
	Азатиоприн	41 (32,8%)
	АнтиФНО-препараты	15 (12%)
Вид хирургического вмешательства	ИЦР	44 (35,2%)
	Комбинированная ИЦР	53 (42,4%)
	ПГКЭ	28 (22,4%)

РЕЗУЛЬТАТЫ

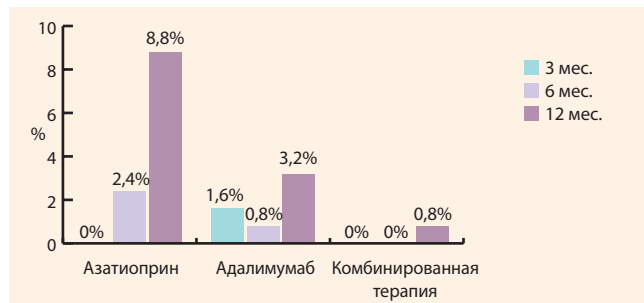
После оперативного вмешательства пациенты были распределены на три группы, независимо от факторов послеоперационных рецидивов и проводимой ранее терапии.

В течение года на терапии во всех трех группах рецидивы возникли только у 22 больных (22/125 17,6%).

Через 3 мес. было проведено контрольное обследование всем 125 пациентам. Из них рецидив БК выявлен только у 2 пациентов из группы адалимумаба (2/125, 1,6%). Оставшимся 123 пациентам через 6 мес. терапии было выполнено контрольное обследование, из которых рецидивы были выявлены у 3 пациентов, получавших азатиоприн (3/123, 2,4%), и у 1 пациента, получавшего адалимумаб (1/123, 0,8%). Через 12 мес. контрольное обследование было выполнено остальным 119 пациентам, из которых у 16 были выявлены рецидивы БК: у 11 пациентов, получавших азатиоприн (11/119, 8,8%), 4 пациентов, получавших адалимумаб (4/119, 3,2%), и 1 пациента, получавшего комбинированную терапию (1/119, 0,8%) (рис. 2). В последующем всем 22 пациентам с сохраняющимся воспалительным процессом была скорректирована терапия.

● **Рисунок 2.** Частота рецидивов БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии

● **Figure 2.** CD recurrence rate throughout the postoperative anti-recurrent therapy



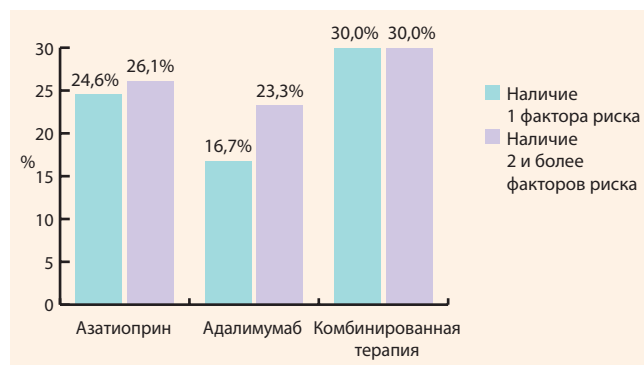
Все пациенты оценивались ретроспективно по наличию факторов риска, таких как табакокурение, протяженные резекции тонкой кишки (>50 см), перианальные поражения, пенетрирующая форма БК.

Среди пациентов в группе азатиоприна факторы риска были выявлены у 33 пациентов (33/65 50,7%), больше 2 факторов – у 17 пациентов (17/65 26,1%). В группе адалимумаба у 12 пациентов (12/30 40%) были факторы риска, больше 2 факторов – у 7 пациентов (7/30 23,3%). В группе комбинированной терапии факторы риска были у 18 пациентов (18/30 60%), у девяти – более двух факторов риска (9/30 30%) (рис. 3). Статистически значимых отличий по наличию факторов риска между группами выявлено не было.

У всех 14 (14/65 21,5%) пациентов с послеоперационными рецидивами БК в группе азатиоприна имелись факторы риска, из них у 8 (8/65 12,3%) пациентов было

● **Рисунок 3.** Наличие факторов риска у пациентов по группам

● **Figure 3.** Presence of risk factors in patients by groups



выявлено 2 фактора, у остальных 6 (6/65 9,2%) пациентов по 1 фактору риска. До оперативного вмешательства 6 (6/65 9,2%) пациентов получали азатиоприн, остальные 8 (8/65 12,3%) терапию ранее не получали.

Все 7 (7/30 23,3%) пациентов с рецидивами в группе адалимумаба также имели факторы риска, из них у 4 (4/30 13,3%) пациентов имелся 1 фактор, а у 3 (2/30 10%) было больше 2 факторов риска. Только у 1 (1/30 3,3%) пациента до операции проводилась антицитокиновая терапия препаратом инфликсимаб, у 2 (2/30 6,6%) – азатиоприном, остальные 4 (4/30 13,3%) пациента ранее терапию не получали.

У 1 (1/30 3,3%) пациента с послеоперационным рецидивом БК на комбинированной терапии был только один фактор риска, и до операции он получал терапию адалимумабом.

При анализе зависимости рецидива от ранее проводимой терапии до оперативного вмешательства достоверных различий не получено ни в одной из групп. Также статистически значимой корреляции между наличием факторов риска и рецидивами выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для профилактики послеоперационных рецидивов БК применяется ряд лекарственных препаратов, среди которых основными являются иммуносупрессоры и биологические препараты. Но, к сожалению, данные об их эффективности для предотвращения послеоперационных рецидивов ограничены.

В 2015 г. было проведено исследование POCER. В этом рандомизированном исследовании участвовало 17 госпиталей Австралии и Новой Зеландии. В ходе исследования 184 пациента были рандомизированы на две группы в соотношении 2:1, одним проводилась колоноскопия через 6 мес. (активно наблюдаемые), другим колоноскопия не проводилась (стандартно наблюдаемые). Все пациенты были распределены на группы по степени риска. Пациенты с низким риском рецидивов получали только терапию метронидазолом 400 мг два раза в сутки в течение 3 мес., больные с высоким

риском, помимо метронидазола, получали тиопурины (азатиоприн или 6-меркаптопурин), при их непереносимости назначался адалимумаб в стандартном режиме дозирования, пациенты получали терапию в течение 18 мес. [9, 14]. Это исследование показало, что у пациентов с высоким риском рецидива БК биологическая терапия превосходила иммуносупрессоры по эффективности. Наше исследование отличалось от исследования POCER тем, что пациенты распределялись в группы независимо от факторов риска, а факторы риска в дальнейшем были проанализированы отдельно. На основании результатов проведенного нами исследования установлено, что рецидивы не зависели от наличия факторов риска. В последние годы стали появляться публикации, в которых также связь эффективности терапии с факторами риска не установлена. Основной причиной данного расхождения в нашем исследовании может быть то, что существенный вклад в плохой прогноз вносит только курение, а среди пациентов, включенных в данное исследование, курение как фактор риска был отмечен только у 9 пациентов. Кроме того, ни в одном из исследований не отслеживался тот факт, бросали ли пациенты курить после хирургического вмешательства, т. к. известно, что прекращение курения улучшает прогноз течения заболевания. Вклад остальных факторов риска в течение БК в исследованиях значительно менее существенный.

Кроме того, в исследовании POCER было установлено, что выполнение колоноскопии через 6 мес. и контроль биомаркеров (фекального кальпротектина) позволяют своевременно выявить рецидив и оптимизировать терапию для предотвращения развития дальнейших осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на увеличение количества доступных препаратов для лечения БК, хирургия продолжает играть важную роль в терапии БК. Стратификация рисков в послеоперационном периоде стала важной проблемой, которую необходимо решить, используя клинические данные и биомаркеры. Однако данные нашего исследования продемонстрировали, что выбор противорецидивной терапии, в зависимости от факторов риска, является весьма спорным. Тем не менее активный эндоскопический мониторинг важен независимо от стратегии лечения. Тиопурины и биологическая терапия продемонстрировали эффективность для предотвращения рецидива БК независимо от наличия факторов риска. Также полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что частота обострений БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии не зависит от конкретно выбранного препарата, демографических и анамнестических параметров. Таким образом, в послеоперационном периоде необходимо вести постоянный эндоскопический мониторинг в течение 1 года, чтобы вовремя оптимизировать терапию и повысить ее эффективность. В настоящее время имеются ограниченные данные в отношении послеоперационной профилактики рецидива БК, также в исследованиях существуют заметные различия по дизайну, размеру выборки и используемым препаратам, что не позволяет делать однозначные выводы, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований на больших группах пациентов.



Поступила / Received 20.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2020
Принята в печать / Accepted 01.09.2020

Список литературы

- Chen Z.X., Chen Y.L., Huang X.M., Lin X.T., He X.W., Lan P. Risk factors for recurrence after bowel resection for Crohn's disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2019;10(4):67–74. doi: 10.4292/wjgpt.v10.i4.67.
- Pascua M., Su C., Lewis J.D., Brensinger C., Lichtenstein G.R. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):545–556. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03774.x.
- Aguas M., Bastida G., Cerrillo E., Beltrán B., Iborra M., Sánchez-Montes C. et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18(32):4391–4398. doi: 10.3748/wjg.v18.i32.4391.
- Hashash J.G., Regueiro M.D. The evolving management of postoperative Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(5):637–648. doi: 10.1586/egh.12.45.
- Jones G.R., Kennedy N.A., Lees C.W., Arnott I.D., Satsangi J. Systematic review: the use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance – progress and prospects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(11):1253–1265. doi: 10.1111/apt.12743.
- Ardizzone S., Maconi G., Sampietro G.M., Russo A., Radice E., Colombo E. et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;127(3):730–740. doi: 10.1053/j.gastro.2004.06.051.
- Барышников Е.Н., Лазебник Л.Б., Парфенов А.И. Адалимумаб в терапии болезни Крона. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;(5):92–98. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15217837>.
- Халиф И.Л., Шапина М.В. Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа. *Доказательная гастроэнтерология.* 2013;(3):17–23. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2013/3/032305-2260201333>.
- De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., Ritchie K.J., Krejany E.O., Gorelik A. et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients – a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):867–879. doi: 10.1111/apt.13353.
- Savarino E., Bodini G., Dulbecco P., Assandri L., Bruzzone L., Mazza F. et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1731–1742. doi: 10.1038/ajg.2013.287.
- López-Sanromán A., Vera-Mendoza I., Domènech E., Taxonera C., Vega Ruiz V., Marín-Jiménez I. et al. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *J Crohns Colitis.* 2017;11(11):1293–1301. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx051.
- Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека.* 2009;(13):38–44. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7584>.
- Daperno M., Haens G.D., Van Assche G., Baert F., Bulois P., Maunoury V. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's Disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505–512. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01878-4.
- De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., Ritchie K.J., Krejany E.O., Gorelik A. et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet.* 2014;385(9976):1406–1417. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5.

References

- Chen Z.X., Chen Y.L., Huang X.M., Lin X.T., He X.W., Lan P. Risk factors for recurrence after bowel resection for Crohn's disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2019;10(4):67–74. doi: 10.4292/wjgpt.v10.i4.67.
- Pascua M., Su C., Lewis J.D., Brensing C., Lichtenstein G.R. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):545–556. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03774.x.
- Agua M., Bastida G., Cerrillo E., Beltrán B., Iborra M., Sánchez-Montes C. et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18(32):4391–4398. doi: 10.3748/wjg.v18.i32.4391.
- Hashash J.G., Regueiro M.D. The evolving management of postoperative Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(5):637–648. doi: 10.1586/egh.12.45.
- Jones G.R., Kennedy N.A., Lees C.W., Arnott I.D., Satsangi J. Systematic review: the use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance – progress and prospects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(11):1253–1265. doi: 10.1111/apt.12743.
- Ardizzone S., Maconi G., Sampietro G.M., Russo A., Radice E., Colombo E. et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;127(3):730–740. doi: 10.1053/j.gastro.2004.06.051.
- Baryshnikov E.N., Lazebnik L.B., Parfenov A.I. Adalimumab in the treatment of Crohn's Disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2009;5:92–98. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15217837>.
- Khalif I.L., Shapina M.V. Biological (anti-cytokine) therapy of Crohn's disease: the effectiveness and the loss of response. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2013;3:17–23. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2013/3/032305-2260201333>.
- De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., Ritchie K.J., Krejany E.O., Gorelik A. et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients – a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):867–879. doi: 10.1111/apt.13353.
- Savarino E., Bodini G., Dulbecco P., Assandri L., Bruzzone L., Mazza F. et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1731–1742. doi: 10.1038/ajg.2013.287.
- López-Sanromán A., Vera-Mendoza I., Domènech E., Taxonera C., Vega Ruiz V., Marín-Jiménez I. et al. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *J Crohns Colitis.* 2017;11(11):1293–1301. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx051.
- Belousova E.A. Recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Farmateka = Pharmateca.* 2009;13:38–44. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7584>.
- Daperno M., Haens G.D., Van Assche G., Baert F., Bulois P., Maunoury V. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's Disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505–512. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01878-4.
- De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., Ritchie K.J., Krejany E.O., Gorelik A. et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet.* 2014;385(9976):1406–1417. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Полетова А.В., Шапина М.В.

Сбор и обработка материала – Полетова А.В., Шапина М.В.

Написание текста – Полетова А.В.

Редактирование – Шапина М.В.

Статистическая обработка – Полетова А.В., Шапина М.В.

Contribution of authors

Concept and design of the study – Anna V. Poletova, Marina V. Shapina

Collection and processing of material – Anna V. Poletova, Marina V. Shapina

Text development – Anna V. Poletova

Editing – Marina V. Shapina

Statistical processing – Anna V. Poletova, Marina V. Shapina

Информация об авторах:

Поветова Анна Владимировна, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, Россия, Москва, ул. Салыма Адил, д. 2; e-mail: poletova35@gmail.com

Шапина Марина Владимировна, к.м.н., руководитель отдела функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, Россия, Москва, ул. Салыма Адил, д. 2; e-mail: shapina.mv@yandex.ru

Information about the authors:

Anna V. Poletova, Gastroenterologist, Federal State Budgetary Institution "A.N. Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; e-mail: poletova35@gmail.com

Marina V. Shapina, Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Functional and Inflammatory Bowel Diseases, Federal State Budgetary Institution "A.N. Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; e-mail: shapina.mv@yandex.ru

Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков

Е.Ю. Плотникова✉, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru

Ю.В. Захарова, ORCID: 0000-0002-3475-9125, e-mail: yvz@bk.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Сегодня происходит взрыв открытий, связанных с растущим пониманием роли сообществ микробов, ключевых видов бактерий, продуктов или метаболитов, производных от комменсалов, и, в частности, связи между некоторыми из этих компонентов и болезненными состояниями у людей. Микробиота играет фундаментальную роль в индукции, обучении и функционировании иммунной системы хозяина. В свою очередь, иммунная система в значительной степени эволюционировала как средство поддержания симбиотических отношений хозяина с этими очень разнообразными и развивающимися микробами. При оптимальной работе этот альянс иммунной системы и микробиоты позволяет индуцировать защитные реакции на патогены и поддерживать регуляторные пути, участвующие в поддержании толерантности к безвредным антигенам. В этом обзоре мы очерчиваем роль микробиоты кишечника в иммунитете, начиная с исходной информации, подтверждающей представление о последствиях дисбактериоза кишечной микробиоты в восприимчивости хозяина к инфекциям. Пробиотики считаются хорошей формой терапии для сдерживания вредных кишечных микроорганизмов, улучшения пищеварения и усвоения питательных веществ. Благоприятные эффекты пробиотиков продемонстрированы при многих заболеваниях. Один из основных механизмов действия пробиотиков – регуляция иммунного ответа хозяина. Описана уникальная роль пробиотиков в поддержании микробного гомеостаза кишечника, а также в выработке интерферона как противовирусного механизма. Кроме того, рассматривается и обсуждается регулирующая роль пробиотиков в системе «кишечник – легкие» и иммунной системе слизистых оболочек как потенциального противовирусного механизма, в т. ч. и при COVID-19. Описаны мультипробиотические продукты Бак-Сет® Форте и Бак-Сет® Колд/Флю.

Ключевые слова: микробиота, кишечник, дисбактериоз, иммунная система, провоспалительные факторы, респираторные вирусные инфекции, COVID-19, пробиотики

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020;(15):135–144. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-135-144.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunomodulatory effects of probiotics

Ekaterina Yu. Plotnikova✉, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru

Yuliya V. Zakharova, ORCID: 0000-0002-3475-9125, e-mail: yvz@bk.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

Today, there is an explosion of discoveries related to a growing understanding of the role of microbial communities, key species of bacteria, products or metabolites derived from commensals, and in particular the relationship between some of these components and painful conditions in humans. Microbiota plays a fundamental role in the induction, training and functioning of the host's immune system. In turn, the immune system has evolved significantly as a means of maintaining the host's symbiotic relations with these very diverse and developing microbes. At optimal performance, this alliance of the immune system and microbiota allows to induce protective reactions to pathogens and maintain regulatory pathways involved in maintaining tolerance to harmless antigens. In this review, we outline the role of the intestinal microbiota in the immune system, starting with initial information supporting further insights into the effects of intestinal microbiota dysbiosis on the host's susceptibility to infection. Probiotics are considered a good form of therapy to control harmful intestinal microorganisms, improve digestion and the absorption of nutrients. The beneficial effects of probiotics have been demonstrated in many diseases. One of the main mechanisms of probiotics is the regulation of the immune response of the host. The article reviews and discusses the regulatory role of probiotics in the "intestine-lungs" system and the immune system of mucous membranes for potential antiviral mechanisms. The unique role of probiotics in modulation of intestinal microbes and establishment of intestinal homeostasis and production of interferon as antiviral mechanism is described. In addition, the regulatory role of probiotics in the system «intestine-lungs» and the immune system of the mucous membranes for potential antiviral mechanisms, including in COVID-19 is considered and discussed. Symbiotic products Bac-Set® Forte and Bac-Set® Cold/Flu are described.

Keywords: microbiota, intestines, dysbiosis, immune system, pro-inflammatory factors, respiratory viral infections, COVID-19, probiotics

For citation: Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V. Immunomodulatory effects of probiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):135–144. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-135-144.

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

ВВЕДЕНИЕ

Основная роль желудочно-кишечного тракта – переваривание и абсорбция питательных веществ, чтобы удовлетворить метаболические потребности для нормального роста и развития человека. Кроме того, слизистая оболочка кишечника обеспечивает защиту хозяина от постоянного присутствия антигенов из пищи и микроорганизмов в просвете кишечника. Защита от потенциально вредных агентов обеспечивается многими факторами, включая слюну, желудочную кислоту, перистальтику, слизь, протеолиз кишечника, кишечную флору и мембраны эпителиальных клеток с межклеточными соединительными комплексами [1].

Резкое изменение барьерной функции кишечника происходит при рождении, когда кишечник переключается с обработки околоплодных вод на переваривание молока. Потребление пищи инициирует высвобождение трофических гормонов и активацию секреции, моторики и абсорбции [2]. Во время постнатального развития дальнейшие процессы созревания и адаптации защитного барьера кишечника включают появление белков слизистой оболочки и пищеварительных ферментов, а также развитие кишечной флоры. Кислотность желудочного сока является важной защитой от микроорганизмов, секреция соляной кислоты слизистой оболочки желудка развивается в течение первых месяцев жизни [3]. Слизь бокаловидных клеток, покрывающая эпителиальную поверхность желудочно-кишечного тракта, является важным физическим барьером, препятствующим прикреплению в кишечнике люминальных антигенов. Создание нормальных бактериальных популяций может предотвратить чрезмерный рост потенциальных патогенов в желудочно-кишечном тракте. Изменения созревания также влияют на мембраны эпителиальных клеток, которые являются главным механическим интерфейсом между внутренней средой хозяина и содержимым просвета. Постнатальное созревание щеточной каймы тонкой кишки связано с повышенной способностью объединять пищевые белки [4]. Способность антигенов связываться с эпителиальными клетками сопряжена со скоростью и маршрутом переноса антигенов и, как было показано, влияет на интенсивность иммунных ответов слизистых оболочек [5].

КИШЕЧНЫЙ ИММУННЫЙ БАРЬЕР

По сути, пространственное взаимодействие между микробиотой и иммунной системой кишечника можно разделить на три уровня. Первый слой, обращенный к просвету кишечника, состоит в основном из слизи и может быть разделен на два других подслоя: внешний подслой, менее плотный, обильно заселен микробиотой, а внутренний слизистый слой состоит из высокой концентрации бактерицидного антимикробного вещества пептида (AMP) и секреторного IgA (SIgA), специфичных для комменсальных микроорганизмов. Благодаря этим компонентам внутренний плотный слой практически непроницаем для микробов [6].

Второй слой состоит из монослоя кишечных эпителиальных клеток (IEC), которые контактируют с собственной пластинкой (LP) на своей базолатеральной поверхности и со слизистым слоем на их апикальной поверхности. IECs состоят из нескольких типов клеток, например бокаловидных клеток, которые продуцируют муцин (образуют слизь); абсорбирующие энтероциты и энтероэндокринные клетки, вырабатывающие холецистокинин и грелин (регулирующие аппетит); клетки Панета, ведущий производитель AMP; М-клетки, участвующие в захвате антигенов, чтобы представить их иммунной системе [7]. IEC играют важную роль в защите внутренних органов от внешней среды посредством образования плотных контактов, секреции слизи и AMP (таких как дефенсины, лизоцимы, кателицидины, фосфолипаза-A2 и лектины C-типа) [8]. Более того, IEC экспрессируют рецепторы распознавания паттерна (PRR), которые включают Toll-подобные рецепторы (TLR), Nod-подобные рецепторы (NLR) и RIG-I-подобные рецепторы [9]. Интересно, что продукция некоторых типов AMP, таких как регенерирующий островковый белок γ (REGIII γ), REGIII β и ангиогенин-4, находится под влиянием комменсальных микроорганизмов TLR/MyD88-зависимым образом. Однако на другие АМР, такие как лизоцим, фосфолипаза-A2 и дефенсины, микробиота, по-видимому, не влияет [8]. Очень важным типом клеток, присутствующим на уровне IEC, являются клетки М. Они работают напрямую с иммунной системой, отбирая антигены из просвета и однонаправленно доставляя их к клеткам, представляющим антиген, локализованный под эпителием [8]. Энтероэндокринные клетки также действуют в защите кишечного барьера, продуцируя энтероэндокринный пептид, глюкагоноподобный пептид-2 (GLP-2), который регулируется статусом питания хозяина, например продуцированием короткоцепочечных жирных кислот. Основными характеристиками функции кишечного барьера GLP-2 являются индукция пролиферации кишечных эпителиальных клеток; увеличение экспрессии белков плотного соединения кишечника; регулирование врожденной иммунной системы путем контроля экспрессии антимикробных пептидов, продуцируемых клетками Панета [10].

Третий слой под IECs образован собственной пластинкой и брыжейкой. Элементы местной иммунной системы, называемые лимфоидными тканями, ассоциированными с кишечником (GALT), расположены внутри этого слоя. В собственной пластинке могут быть обнаружены зрелые изолированные лимфоидные фолликулы (ILF), которые сформированы из бляшек крипт (пренатально) и пейеровских бляшек (PP). Связанные с микробами молекулярные паттерны (MAMP), полученные из колонизирующих бактерий, воспринимаются PRR на IEC или дендритных клетках (DC), которые привлекают и активируют Т- и В-клетки в ILF. PP в рамках IEC получают антигены через М-клетки и передают их DC, которые взаимодействуют с Т- и В-клетками. В PP и ILF есть плазматические клетки, которые обычно продуцируют и выделяют IgA [11].

КИШЕЧНАЯ ФЛОРА: ВЛИЯНИЕ НА ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КИШЕЧНИКА

Микробиота кишечника создает индивидуальную среду для съеденной пищи, а кишечник хозяина обеспечивает уникальный генетический фон для роста определенных бактерий. В желудочно-кишечном тракте человека обитают от 1×10^{13} до 1×10^{14} микроорганизмов, от 500 до 1 000 видов [12, 13] и более 7 000 штаммов [14]. Баланс между этим сложным сообществом кишечных бактерий, питательными веществами пищи, кишечной геномикой и физиологическим участком все больше признается в качестве основного фактора, влияющего на здоровье человека. При определенных расстройствах, связанных с факторами окружающей среды, играет роль в патогенезе заболеваний дисбаланс между комменсальными бактериями с патогенным потенциалом (которые мы называем патобионтами) и комменсальными бактериями с полезным потенциалом (симбионты).

До конца XIX в. микробы рассматривались как вредные патогены, вызывающие инфекции, а иммунная система хозяина считалась разработанной для распознавания и искоренения этих захватчиков [15]. Теперь мы знаем, что развитие иммунной системы во многом зависит от колонизации комменсальными микробами [16]. Несмотря на то что существует несколько путей взаимодействия бактерий со своим хозяином, рецепторы распознавания паттернов (Toll-подобные рецепторы) на клетках-хозяевах играют ключевую роль. Сегодня известны 10 видов TLR, которые присутствуют в клетках врожденной иммунной системы человека и распознают характерные молекулярные паттерны [17]. Эти рецепторы являются воротами к врожденной иммунной системе и являются первым шагом в каскаде, ведущем к производству цитокинов. Они также повсеместно распределены на нейронах, что позволяет им реагировать на бактериальные и вирусные компоненты [18]. В то время как кишечный эпителий и слой слизи в значительной степени действуют как барьер для транслокации микроорганизмов во внутреннюю среду, нервная система подготовлена и способна реагировать на такие взаимодействия [19].

Созревание иммунной системы хозяина зависит от взаимодействия с микробиотой и требует определенных штаммов микробов, которые находятся в среде с воспалительными процессами [20, 21]. Хотя остается много вопросов, считается, что эти специфические бактерии активируют иммунный прайминг слизистой оболочки для процесса отбора проб бактерий, чтобы свести к минимуму их воздействие на системную иммунную систему путем временного нарушения эпителиального барьера, тем самым стимулируя выработку антимикробных молекул и усиливая иммунную защиту – воспалительные и регуляторные иммунные белки [22]. Первоначальный тесный строго регулируемый контакт приносит пользу хозяину, усиливая барьерную функцию кишечника и защиту от последующего вторжения патогенов.

После первоначального праймирования кишечной микробиотой иммунная система непрерывно стимулируется

несколькими структурными компонентами микробных клеток через TLR и отвечает, создавая широкий спектр лимфоцитов и цитокинов. В отсутствие стрессоров микробиота кишечника вызывает хроническое состояние сверхнизкой активации иммунной системы, при котором бактериальные компоненты стимулируют макрофаги и Т-клетки для создания провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и IL-18 [23, 24]. Эти факторы генерируют базальное состояние иммунной активации, начиная с поверхности слизистой оболочки кишечника, но в конечном итоге поражая весь организм. Подсчитано, что у взрослого человека содержится 1 г липополисахаридов, и воздействие на иммунные клетки клеточных стенок этих молекул важно для поддержания гомеостаза слизистой оболочки [25]. Одним из важных факторов является регуляция хемокина CXCL16, который важен для миграции и гомеостаза естественных киллеров (iNK) Т-клеток. Эта хемокиновая регуляция происходит посредством эпигенетических изменений, включающих снижение паттерна метилирования гена CXCL16 и уменьшение количества инвариантных NK Т-клеток в собственной пластинке толстой кишки [26].

Млекопитающие имеют определенные кишечные бактерии, чтобы расщепить неперевариваемые пищевые компоненты, такие как растительные волокна [14]. Одним из доминирующих метаболитов, образующихся в результате этого процесса, являются короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) – продукты бактериальной ферментации, широко представленные в толстой кишке [27]. Хотя роль SCFA в контроле различных аспектов иммунных ответов была признана давно [28], их связь с функцией лимфоцитов была оценена только недавно. Примечательно, что SCFA, и в частности бутират, регулируют размер и функцию регуляторной Т-клеточной сети, способствуя индукции и приспособленности регуляторных Т-клеток в толстой кишке [29, 30]. Хорошо известно, что бутират регулирует экспрессию генов эпигенетически, ингибируя гистоновые деацетилазы (HDACs) [31], это свойство в настоящее время предлагается в качестве основного механизма для усиленной генерации T-reg в кишечнике. Действие SCFA, вероятно, является результатом манипулирования различными клетками, участвующими в индукции регуляторных ответов, и, действительно, действие SCFA как на Т-клетки, так и на дендритные клетки связано с этим процессом [29, 30].

Защита хозяина от экзогенных патогенов с помощью комменсальных бактерий – явление, называемое устойчивостью к колонизации, было описано более пяти десятилетий назад [32]. Одна из основных форм взаимодействия между микробиотой и вторгающимися микробами связана с необходимостью для обеих форм организмов конкурировать за одну и ту же экологическую нишу. Было показано, что комменсалы ограничивают колонизацию патогенов посредством конкуренции за определенные метаболиты в процессе, называемом резистентностью к колонизации [33]. Изменение доступности питательных веществ микробиотой хозяина также может иметь серьезные последствия для экспрессии генов вирулентности и скорости роста патогенов, таких как энтерогеморрагические микрорган-

низмы *E. coli* или *Clostridia difficile* [34, 35]. В тандеме с прямым действием на инвазивные микробы способность микробиоты контролировать инфекцию также связана с ее замечательной способностью стимулировать и калибровать как врожденный, так и адаптивный иммунитет [36]. Действительно, комменсалы играют фундаментальную роль как в тренировке иммунной системы, так и в ее функциональной настройке, тем самым действуя как адъюванты для иммунной системы в целом. Адъювантные свойства микробиоты также были выявлены на модели оральной вакцинации в наблюдении, которое может помочь объяснить некоторые неудачи оральной вакцинации в развивающихся странах, в которых недоедание и инфекция серьезно повлияли на микробиоту [37, 38]. В дополнение к плейотропным эффектам консервативных микробных лигандов или метаболитов в образовании и функционировании иммунной системы становится ясно, что уникальные микробы или группы бактерий могут доминирующим образом влиять на развитие и функционирование иммунной системы в устойчивом состоянии и в условиях воспаления. На языке экологических систем эти важнейшие организмы называют «ключевыми видами» [39].

Хотя общепризнано, что изменения в составе и плотности кишечной микробиоты могут влиять на местные иммунные реакции, становится очевидным, что эти изменения также могут влиять на иммунитет и воспаление в органах, удаленных от кишечника [40]. Например, уменьшение кишечных комменсалов с помощью антибиотиков широкого спектра действия приводит к притуплению Т- и В-клеточного ответа на интраназальную инфекцию гриппа. Этот эффект микробиоты связан с ее способностью стимулировать опосредованную инфламасомами индукцию секреции IL-1 β и IL-18. В этих условиях ректальное введение агонистов TLR восстанавливает защитные иммунные ответы, указывая на то, что микробные продукты способны к системной диффузии либо активация инфламасом не обязательно должна происходить в месте инфекции [41]. Лечение антибиотиками также нарушает адаптивные и врожденные противовирусные реакции после воздействия системного вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV) и вируса гриппа [42].

Таким образом, воздействие микробных лигандов формирует системный иммунитет как в стабильном состоянии, так и в контексте воспаления. Базовая настройка иммунной системы, связанная с постоянным восприятием микробных продуктов или лигандов, подразумевает, что тонкие изменения в этом кондиционировании могут иметь долгосрочные последствия для способности хозяина вызывать системные иммунные реакции и развивать воспалительные заболевания. Механизм, лежащий в основе этого явления, остается не совсем понятным, но мы можем предположить, что сигналы, полученные от комменсальных бактерий, могут влиять на профили экспрессии генов иммунных клеток посредством эпигенетических модификаций генов, участвующих во врожденных ответах, тем самым создавая состояние транскрипции, которое обеспечивает базальную экспрессию факторов защиты хозяина и быстрое реагирование при встрече с патогенами [43].

МЕХАНИЗМЫ КОРРЕКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ ПРОБИОТИКОВ

Первоначально пробиотики были определены как «живые микробные пищевые добавки, которые благотворно влияют на хозяина, улучшая микробный баланс его кишечника» [44]. Это определение было пересмотрено, и в настоящее время пробиотики определяются как «живые микроорганизмы, которые при введении в соответствующих дозах приносят пользу для здоровья хозяина» [45]. Многие пробиотические бактерии являются членами кишечной микробиоты, некоторые из которых все чаще включаются в пищевые продукты для улучшения здоровья кишечника за счет поддержания баланса микробов в желудочно-кишечном тракте [46].

Пробиотики играют роль в балансировании защитного механизма хозяина, включая врожденные и адаптивные иммунные ответы. Пробиотики должны быть безопасными для использования и по определению приносить пользу слизистой оболочке толстой кишки и системному иммунитету [47, pp. 133–161]. Пробиотики могут способствовать выработке бактериоцинов и короткоцепочечных жирных кислот, снижению pH кишечника, полному доступу питательных веществ в толстой кишке, интерференции сайтов колонизации, колонизации и конкуренции за сайты связывания на эпителиальных клетках кишечника, стимулированию барьерной функции слизистой оболочки и модулированию иммунной системы [48]. Существуют многочисленные исследования, которые продемонстрировали, что пробиотики стимулируют врожденный и приобретенный иммунный ответ, вызывают секреторную и системную секрецию IgA, способствуют фагоцитозу, модифицируя ответы Т-клеток, поддерживают гомеостаз активности Th1 и Th2 путем усиления ответов Th1 и ослабления ответов Th2 [49–51]. Клинические исследования показали, что различные штаммы *Lactobacillus* изменяли ответы Th1 за счет индукции IFN- γ , IL-2 и TNF- β [52–55]. Несколько исследований на животных продемонстрировали снижение уровня IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 при пероральном кормлении или внутривенной инъекции *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium animalis* или *Bifidobacterium breve* [56, 57]. Несколько клинических исследований выявили индукцию сывороточных IgA- и IgA-секретирующих клеток штаммами *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* [58, 59].

Многочисленные исследования показывают, что пробиотики безопасны и эффективны для клинического применения при заболеваниях человека, таких как диарея, связанная с антителами [60, 61], воспалительное заболевание кишечника [62, 63], опухоли ЖКТ [64], аллергия и экзема [65–67], вирусная инфекция [68].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало снижение частоты и продолжительности симптомов простуды и глоточных симптомов, сопровождающих простуду, при употреблении *Lactobacillus plantarum* HEAL9 и *Lactobacillus paracasei* 8700 [69]. *Lactobacillus acidophilus* использовались в качестве живого носителя для пероральной иммунизации против вируса куриной анемии [70]. Исследование на

мышцах показало, что молоко, ферментированное *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus acidophilus*, можно использовать в качестве профилактического средства против желудочно-кишечных инфекций, вызванных *Shigella* [71]. Также йогурт с добавлением *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium SPP* стимулировали слизистые и системные IgA-ответы на иммуноген холерного токсина [72].

ПРОБИОТИКИ ОБЛАДАЮТ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Пробиотики выбраны в качестве альтернативы, поскольку они действуют как естественные усилители иммунной системы [73]. Пробиотики и их метаболиты также могут косвенно влиять на вирусы, изменяя состояние клеток, стимулируя врожденный и/или адаптивный иммунитет. Они проявляют противовирусную активность за счет 1) прямого взаимодействия «пробиотик – вирус»; 2) выработки метаболитов, активирующих противовирусные препараты; 3) стимуляции иммунной системы. Молочнокислые бактерии (LAB) и их бактериоцины служат в качестве противовирусных агентов [74]. Известно, что LAB синтезируют экзополисахариды (EPS), которые могут иметь такие преимущества для здоровья людей, как иммуномодулирующее, противоопухолевое, антибиотикопленочное и антиоксидантное действие. Один из таких штаммов – *Lb. plantarum* CRL1506 при пероральном приеме продемонстрировал противовирусные свойства за счет уменьшения воспалительного поражения тканей [75]. Анализ *Lb. plantarum* показал значительное присутствие сахаров, указывая на то, что основными противовирусными активными веществами являются полисахариды. Предыдущие исследования также продемонстрировали, что колонизация эпителия лактобактериями стерически препятствует адгезии вируса к поверхности. L.N. Callahan et al. сообщили, что сульфатированные экзополисахариды ингибируют прикрепление вируса иммунодефицита (ВИЧ) к клеткам-мишеням, тем самым блокируя проникновение вируса к хозяину [76]. Аналогичным образом было обнаружено, что *Bacillus subtilis* OKB105 и сурфактин обладают противовирусной активностью против гастроинтестинального коронавируса (TGEV), проникающего в эпителиальные клетки кишечника свиней, путем адсорбции вирусных частиц и блокирования прикрепления вирусов путем конкурентного ингибирования [77].

Пробиотики *Lb. plantarum* или *Lb. reuteri* при вирусной пневмонии уменьшали рекрутирование гранулоцитов и экспрессию множества провоспалительных цитокинов, подавляя репликацию вируса. Это указывает на то, что противовирусный механизм действия пробиотиков может быть независимым от TLR [68]. Исследование, проведенное Т. Kokubo et al., показало, что *Lactococcus lactis* LC влияют на активацию плазмацитоидных дендритных клеток [78]. Это ослабляет гены дегенерации и концентрацию контролируемого цитокина, трансформирующего β -фактор роста. *Lb. rhamnosus* M21 после лечения пневмонии у мышей показал повышенные уровни интерферона- γ и

интерлейкина-2, которые являются репрезентативными цитокинами хелперных Т-клеток I типа [79].

Пробиотики, такие как *Bifidobacteria* и *Lactobacillus*, оказывают благоприятное воздействие при поражении дыхательных путей вирусом гриппа [80]. В одном из обзоров более 8 000 недоношенных новорожденных, включенных в рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), получавших энтеральное введение пробиотиков, показали снижение развития некротического энтероколита, нозокомиального сепсиса и общей смертности [81]. Обзор 12 испытаний, в которых приняли участие 3 720 участников, включая детей, взрослых (в возрасте около 40 лет) и пожилых людей, продемонстрировал, что пробиотики были лучше, чем плацебо, в сокращении количества пациентов с эпизодами острых инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП), средней продолжительности эпизодов острых ИВДП, снижали потребность в использовании антибиотиков и пропуски уроков в школе из-за простуды. Это указывает на то, что пробиотики могут быть более полезными, чем плацебо, для предотвращения острых ИВДП [82]. РКИ с участием > 4000 новорожденных в Индии показало снижение частоты сепсиса и инфекции дыхательных путей (ИДП) у младенцев, получавших штамм *Lactobacillus plantarum* в сочетании с пребиотиками [83]. Также задокументировано влияние пробиотиков на профилактику ИДП верхних отделов дыхательных путей, вызываемых определенными вирусами. РКИ с участием 94 недоношенных новорожденных показало, что смесь галактоолигосахаридов и полидекстрозы и пребиотиков (1:1) или пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG, введенные между 3 и 60 днями жизни, в 2–3 раза снижали частоту клинически определяемых вирус-ассоциированных ИДП по сравнению с плацебо [84]. Частота эпизодов, связанных с риновирусом, которые составляли 80% всех ИДП в этом исследовании, также значительно снизилась с помощью пробиотиков и пребиотиков. Заболеваемость ИДП и гриппом снизилась после употребления *Lactobacillus brevis* в открытом исследовании с участием 1 783 школьников [85]. Эти положительные результаты, относящиеся к эпидемии, затронувшей в большей степени взрослых, чем детей, были подтверждены в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором участвовали 27 пожилых людей, получавших *Bifidobacterium longum* или плацебо [86]. Кроме того, молочнокислые бактерии, из которых получено множество пробиотиков, являются частью микробиоты верхних дыхательных путей у здоровых людей, а некоторые штаммы рассматриваются для предотвращения рецидивирующего среднего отита. Это делает заслуживающим внимания использование пробиотиков для замедления прогрессирования пандемии коронавируса [87, 88].

Hong Zhang et al. провели одноцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое проспективное исследование влияния пробиотических добавок на взрослых добровольцев, которые за последний год болели простудой четыре или более раз. Субъекты получали пробиотический напиток, содержащий *Lactobacillus paracasei* (не менее 3×10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ) в мл), *Lactobacillus casei* 431 (не менее 3×10^7 КОЕ в мл) и

Lactobacillus fermentium PCC (не менее 3×10^6 КОЕ в мл) или аналогичное плацебо без пробиотиков в течение 12 нед. Потребление пробиотиков значительно снизило частоту инфекций верхних дыхательных путей ($p < 0,023$) и гриппоподобных симптомов с температурой во рту выше 38°C ($p < 0,034$) по сравнению с группой плацебо. Субъекты, которые принимали пробиотики, продемонстрировали значительно более высокий уровень IFN- γ в сыворотке ($p < 0,001$) и sIgA в кишечнике ($p < 0,010$) по сравнению с группой плацебо и значительно более высокий уровень IFN- γ в сыворотке ($p < 0,001$) и кишечного sIgA ($p < 0,001$) по сравнению с их исходными результатами тестов [89].

Irene Lenoir-Wijkoop et al. провели анализ общего потребления пробиотиков населением США за 2017–2018 гг. Своевременное назначение пробиотиков позволило сэкономить для плательщиков медицинских услуг 6 млн долл. по метаанализу YNES и 373 млн долл. по Кокрановскому метаанализу благодаря предотвращению 19 млн курсов и 54,5 млн больничных дней по заболеваниям верхних дыхательных путей соответственно по сравнению с теми пациентами, которым не назначались пробиотики. Назначение антибиотиков уменьшилось на 1,39–2,16 млн курсов, тогда как отсутствие на работе сократилось на 3,58–4,2 млн дней при применении метаанализов YNES и Кокрейн соответственно. С учетом потери производительности общая экономия для общества составила 784 млн, или 1,4 млрд долл., для метаанализов YNES и Кокрейн соответственно. Анализ подгрупп продемонстрировал дополнительную пользу пробиотиков в группах риска, что может иметь значение для целевых вмешательств. Анализ чувствительности продемонстрировал надежность результатов модели и положительное влияние пробиотиков на здоровье людей и экономическое бремя вирусных инфекций дыхательных путей [90].

Рандомизированное параллельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что потребление *L. plantarum* HEAL9 и *L. paracasei* 8700 в течение 12-недельного периода уменьшило риск заражения простудными инфекциями у здоровых людей. Частота возникновения одного или нескольких эпизодов простуды снизилась с 67% в контрольной группе до 55% в группе пробиотиков ($p < 0,05$). Кроме того, количество дней с симптомами простуды наблюдалось значительно ($p < 0,05$) реже: от 8,6 дней в контрольной группе до 6,2 дней в группе пробиотиков в течение 12-недельного периода. Общий балл симптомов снизился в течение периода исследования со среднего значения 44,4 для контрольной группы до 33,6 для группы пробиотиков. Уменьшение орофарингеальных симптомов наблюдалось значительно реже ($p < 0,05$). Кроме того, пролиферация В-лимфоцитов значительно повысилась в группе пробиотиков ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой [69].

M. de Vrese et al. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в течение 3 мес., в т. ч. за два зимне-весенних периода. Ежедневно 479 здоровых взрослых (в возрасте 18–67 лет) получали витамины и минералы с пробиотическими бактериями *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium*

longum SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 в дозе 5×10^7 КОЕ или плацебо. Параметры клеточного иммунитета оценивались в случайно выбранной подгруппе из 122 добровольцев до и после 14 дней приема добавок. Общая оценка симптомов, продолжительность эпизодов простуды и количество дней с лихорадкой во время эпизода были ниже в группе, получавшей пробиотики, чем в контрольной группе: $79,3 \pm 7,4$ против $102,5 \pm 12,2$ балла ($p = 0,056$); $7,0 \pm 0,5$ против $8,9 \pm 1,0$ дня ($p = 0,045$); $0,24 \pm 0,1$ против $1,0 \pm 0,3$ дня ($p = 0,017$). В группе, получавшей пробиотики, наблюдалось значительное усиление цитотоксических Т-супрессорных клеток (CD8 +) и Т-хелперных клеток (CD4 +). Значительно увеличилось количество фекальных лактобацилл и бифидобактерий после приема пробиотиков [91].

Потребление пробиотиков повышает уровень интерферонов типа I, антигенпрезентирующих клеток, NK-клеток, а также Т- и В-клеток в иммунной системе легких. Введение пробиотиков также может улучшить про- и противовоспалительные цитокины, помогая избежать от вирусной инфекции, сводя к минимуму повреждение клеток в легких [92]. Этот предложенный механизм также может быть использован для предотвращения осложнений, связанных с COVID-19. Недавние исследования показывают, что поражения кишечника при COVID-19 протекают активнее и продолжительнее по сравнению с легкими [93]. Это делает их использование для замедления прогрессирования пандемии коронавируса заслуживающим внимания.

Китайские исследователи провели анализ метагеномного секвенирования образцов фекалий 15 пациентов с коронавирусной болезнью–2019 (COVID-19) в Гонконге с 5 февраля по 17 марта 2020 г. Они обнаружили стойкие изменения в фекальном микробиоме во время госпитализации по сравнению с контрольной группой. Изменения фекальной микробиоты были связаны с фекальными уровнями SARS-CoV-2 и COVID-19. Эксперты сделали выводы, что стратегии изменения кишечной микробиоты могут снизить тяжесть заболевания [94].

В своем обзоре A. Sundararaman et al. всесторонне обсуждают профилактическую и поддерживающую терапевтическую роль пробиотиков в лечении COVID-19. Они описывают уникальную роль пробиотиков в модулировании микрофлоры кишечника, укреплении его гомеостаза и выработки интерферона как противовирусного механизма. Кроме того, рассматривают и обсуждают регулируемую роль пробиотиков в системе «кишечник – легкие» и иммунной системе слизистых оболочек для потенциальных противовирусных механизмов [95]. Большое количество публикаций на сегодняшний день демонстрирует, что пероральные пробиотические штаммы могут снизить частоту и тяжесть вирусных инфекций дыхательных путей. В то время, когда врачи используют препараты, у которых мало данных по борьбе с COVID-19, пробиотические штаммы, задокументированные для противовирусной и респираторной активности, должны стать частью арсенала, чтобы снизить бремя и тяжесть этой инфекции [96–105].

Сегодня на пробиотическом отечественном рынке серьезную нишу занимает «семейство» из Великобритании: Бак-Сет® Форте, Бак-Сет® Беби и Бак-Сет® Колд/Флю. Авторы статьи провели микробиологический анализ Бак-Сет® Форте. Представляем отчет этого исследования.

Объект исследования – мультипробиотик Бак-Сет® Форте, дата производства 25.12.16, лот 41111261. Исследование пробиотических штаммов вели согласно МУ 2.3.2.2789-10 «Методические указания по санитарно-эпидемиологической оценке безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, используемых для производства пищевых продуктов».

Первоначально готовили взвесь из капсулы и проводили микроскопическое исследование мазков, окрашенных по методу Грама. Микроскопию осуществляли с помощью бинокулярного микроскопа «Микмед-5» под масляной иммерсией с объективом $\times 100$. Установлено наличие грамположительных палочек нескольких морфотипов и грамположительных кокков. В мазке отмечали наличие тонких, длинных, слегка изогнутых палочек с зернистой цитоплазмой, расположенных короткими цепочками, а также коротких тонких прямых палочек, расположенных в виде китайских иероглифов (род *Lactobacillus*). Представители рода *Bifidobacterium* отличались полиморфностью. В мазках наблюдали крупные прямые с закругленными концами палочки, расположенные в виде коротких цепочек и одиночно (один морфотип); также средней длины толстые палочки с закругленными концами, расположенные одиночно (второй морфотип), толстые палочки в виде кегли (третий морфотип), короткие овоидной формы толстые палочки, расположенные цепочками (четвертый морфотип). Среди палочек наблюдали грамположительные кокки, неправильной шаровидной формы, крупные, расположенные одиночно (род *Streptococcus*).

Содержание микроорганизмов в 1 капсуле исследовали методом разведений. Из содержимого капсулы готовили первое разведение в физиологическом растворе (1:10), затем титровали взвесь и получали разведения 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} , 10^{-9} . Делали высева на жидкие питательные среды – Бифидум среда (г. Оболенск) и среда MRS (HiMedia, Индия). В разведении 10^{-5} отмечали по всей толще среды рост до 10 отдельных колоний в виде пушистых комочков ваты, а также придонный рост микроорганизмов. Таким образом, содержание микроорганизмов в одной капсуле составило 2×10^9 КОЕ. При этом установлено, что консорциум микроорганизмов восстанавливался из лиофилизированного состояния при посеве на жидкие питательные среды в течение 24 ч.

Посторонней микрофлоры (энтеробактерий, стафилококков, в т. ч. золотистого, плесеней и грибов) в препарате не обнаружено. Кислотообразующая способность всего консорциума бактерий составила 146,50 Т (градусов Тернера). В целом адгезивная способность была средней, индекс адгезии равен 2,9. Установлено отсутствие у представителей консорциума гемолитической, уреазной и протеолитической активности (тест на мочевины и

индол – отрицательные). Пробиотические бактерии мультипробиотика Бак-Сет® Форте проявляли антагонизм к следующим условно-патогенным бактериям: *Staphylococcus xylosus* (зона задержки роста – $33P = 20$ мм), *Staphylococcus aureus* ($33P = 25$ мм), *Candida albicans* ($33P = 20$ мм), *Escherichia coli* Hly+ ($33P = 23$ мм).

Пробиотический консорциум в то же время не обладал антагонизмом к следующим представителям нормальной микрофлоры – бактериям, выделенным из кишечника детей: *Escherichia coli* lac+, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium dentium*, *Lactobacillus acidophilus*. Таким образом, возможные эффекты «пробиотик против хозяина» или «аутофлора против пробиотика» при приеме мультипробиотика Бак-Сет® Форте будут исключены.

В исследовании было определено, что бактерии были резистентны к следующим антибиотикам: амикацину, амоксициллину, цефазолину, цефтазидиму, офлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину. Консорциум бактерий чувствителен к гентамицину, имипенему, меропенему; имеет промежуточную устойчивость к цефтриаксону.

Бак-Сет® на данный момент является единственным пробиотиком на территории РФ, эффективность которого с 1-го дня антибактериальной терапии (АБТ) доказана методом 16S-секвенирования и подтверждена клинической картиной. Об этом говорят результаты завершившегося в 2019 г. рандомизированного контролируемого клинического исследования, в котором оценивалась способность Бак-Сет® нивелировать риск развития желудочно-кишечных расстройств и нарушений микробиоценоза у детей в возрасте от года до семи лет на фоне АБТ по поводу бактериальных осложнений ОРИ. Добавление мультипробиотического препарата Бак-Сет® с первого дня на фоне АБТ нивелирует негативное влияние на микробиом, а также протективно влияет на частоту развития желудочно-кишечных расстройств. Это показано клинически и подтверждено с помощью инновационного метода секвенирования гена 16S рРНК образцов кала. Таким образом, высокая эффективность, отсутствие побочных реакций, а также хорошая переносимость позволяют рекомендовать Бак-Сет® Беби как препарат первого выбора у детей раннего возраста, получающих АБТ, и Бак-Сет® Форте у детей с 3 лет для эффективной профилактики нарушений желудочно-кишечного тракта [106–108].

Дополнительно мультипробиотический комплекс Бак-Сет® может быть использован в комплексе с другими препаратами: при интоксикации, вызванной отравлением или кишечной инфекцией; для купирования симптомов нарушения пищеварения, к которым относятся метеоризм, болевой синдром в эпигастриальной области, спазмы; при atopическом дерматите и высыпаниях на кожных покровах, вызванных пищевой аллергией; при запорах и диарее.

Сегодня на отечественном рынке появился очень актуальный на фоне эпидемии COVID-19 новый набор основных полезных штаммов, которые доказали свою

эффективность при нарушениях иммунитета и при различных инфекционных, в т. ч. респираторных, заболеваниях: Бак-Сет® Колд/Флю. 17 видов полезных бактерий Бак-Сет® Колд/Флю в дозировке 4 млрд в одной капсуле вызывают активизацию топического и системного иммунитета. Благоприятное воздействие Бак-Сет® Колд/Флю на иммунитет выражается в сокращении количества эпизодов респираторных инфекций (ОРВИ) в течение простудного сезона у часто болеющих детей, взрослых, пожилых людей. При приеме Бак-Сет® Колд/Флю с первых суток ОРВИ возможно существенное сокращение продолжительности и тяжести заболевания.

Бак-Сет® Колд/Флю разрешен в период беременности, грудного вскармливания и детям с 2-летнего возраста, при лактазной недостаточности, у него нет побочных эффектов. Бак-Сет® Колд/Флю имеет удобный прием – 1 раз в день утром, хорошую переносимость и не требует хранения в холодильнике. Бак-Сет® Колд/Флю показан к применению при первых признаках простуды и гриппа; для укрепления иммунитета накануне и во время сезона простудных заболеваний: при контакте с заболевшим ОРВИ и гриппом; детям за две недели до начала посещения школы или детского сада. Дозы регламентируются от 1 до 4 капс/сут в зависимости от возраста, времени года и эпидемической ситуации. Длительность приема – 1–2 нед., при необходимости возможно проведение повторных курсов до достижения эффекта – снижения частоты и продолжительности ОРВИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня происходит взрыв открытий, связанных с растущим пониманием роли сообществ микробов, ключевых видов бактерий, продуктов или метаболитов, производных от комменсалов, и, в частности, связи между некоторыми из этих компонентов и болезненными состояниями у людей. Это дает ученым и клиницистам уникальную возможность разработать комплексное исследование здоровья человека, которое включает экологов, диетологов, генетиков, микробиологов, биохимиков и иммунологов. В этой междисциплинарной области исследований лежит ключ к фундаментальным открытиям, направленным на изменение или восстановление определенных аспектов диалога «иммунная система – микробиота» с целью улучшения или восстановления здоровья человеческого метаорганизма. Использование пробиотиков при лечении различных вирусных инфекций является, пожалуй, наиболее перспективным направлением в самом ближайшем будущем. На данный момент в России Бак-Сет Колд/Флю содержит самый широкий спектр штаммов¹, подтвердивших свою активность в улучшении иммунного ответа на проникновение вирусов в организм, а также в повышении барьерной функции слизистой кишечника, что, в свою очередь, может помочь сохранить здоровье и улучшить качество жизни нашим соотечественникам. MC

Поступила / Received 02.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2020
Принята в печать / Accepted 21.09.2020

¹ Экспертное заключение ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» №410/Э-694/6-19 от 14.11.19 г.

Список литературы / References

- Sanderson I.R., Walker W.A. Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update). *Gastroenterology*. 1993;104(2):622–639. doi: 10.1016/0016-5085(93)90436-g.
- Perin N.M., Clandinin M.T., Thomson A.B.R. Importance of milk and diet on the ontogeny and adaptation of the intestine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(4):419–425. doi: 10.1097/00005176-199704000-00011.
- Grand R.J., Watkins J.B., Torti F.M. Development of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 70(5 PT.1):790–810. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/770227/>.
- Bolte G., Knauss M., Metzendorf I., Stern M. Postnatal maturation of rat small intestinal brush border membranes correlates with increase in food protein binding capacity. *Dig Dis Sci*. 1998;43(1):148–155. doi: 10.1023/a:1018844608861.
- Van der Heijden, Bianchi A.T.J., Dol M., Pals J.W., Stok W., Bokhout B.A. Manipulation of intestinal immune responses against ovalbumin by cholera toxin and its B subunit in mice. *Immunology*. 1991;72(1):89–93. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1705237/>.
- Maynard C.L., Elson C.O., Hattori R.D., Weaver C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489(7415):231–241. doi: 10.1038/nature11551.
- Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735–742. doi: 10.1038/nrmicro2876.
- Goto Y., Ivanov I.I. Intestinal epithelial cells as mediators of the commensal-host immune crosstalk. *Immunol Cell Biol*. 2013;91(3):204–214. doi: 10.1038/icb.2012.80.
- Lavelle E.C., Murphy C., O'Neill L.A.J., Creagh E.M. The role of TLRs, NLRs, and RLRs in mucosal innate immunity and homeostasis. *Mucosal Immunol*. 2010;3(1):17–28. doi: 10.1038/mi.2009.124.
- Cani P.D., Everard A., Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(6):935–940. doi: 10.1016/j.coph.2013.09.008.
- Kamada N., Seo S., Chen G., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321–335. doi: 10.1038/nri3430.
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
- Dimitrov D.V. The human gutome: nutrigenomics of the host-microbiome interactions. *OMICS*. 2011;15(7–8):419–430. doi: 10.1089/omi.2010.0109.
- Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837–848. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
- Surana N.K., Kasper D.L. Deciphering the tete-a-tete between the microbiota and the immune system. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4197–4203. doi: 10.1172/JCI72332.
- Kostic A.D., Howitt M.R., Garrett W.S. Exploring host-microbiota interactions in animal models and humans. *Genes Dev*. 2013;27(7):701–718. doi: 10.1101/gad.212522.112.
- Frieri M., Stampfl H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):16–21. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.007.
- Reis W.L., Yi C.X., Gao Y., Tschopp M.H., Stern J.E. Brain innate immunity regulates hypothalamic arcuate neuronal activity and feeding behavior. *Endocrinology*. 2015;156(4):1303–1315. doi: 10.1210/en.2014-1849.
- Johansson M.E., Sjövall H., Hansson G.C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):352–361. doi: 10.1038/nrgastro.2013.35.
- Chung H., Pamp S.J., Hill J.A., Surana N.K., Edelman S.M., Troy E.B. et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell*. 2012;149(7):1578–1593. doi: 10.1016/j.cell.2012.04.037.
- El Aidy S., Derrien M., Aardema R., Hooiveld G., Richards S.E., Dane A. et al. Transient inflammatory-like state and microbial dysbiosis are pivotal in establishment of mucosal homeostasis during colonisation of germ-free mice. *Benef Microbes*. 2014;5(1):67–77. doi: 10.3920/BM2013.0018.
- Galindo-Villegas J., Garcia-Moreno D., de Oliveira S., Meseguer J., Mulero V. Regulation of immunity and disease resistance by commensal microbes and chromatin modifications during zebrafish development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(39):E2605–E2614. doi: 10.1073/pnas.1209920109.
- Heumann D., Barras C., Severin A., Glauser M.P., Tomasz A. Gram-positive cell walls stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human monocytes. *Infect Immun*. 1994;62(7):2715–2721. doi: 10.1128/IAI.62.7.2715-2721.1994.
- Ulevitch R.J., Tobias P.S. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:437–457. doi: 10.1146/annurev.iy.13.040195.002253.

25. Bested A.C., Logan A.C., Selhub E.M. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II-contemporary contextual research. *Gut Pathog.* 2013;5(1):3. doi: 10.1186/1757-4749-5-3.
26. Olszak T., An D., Zeissig S., Vera M.P., Richter J., Franke A. et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science.* 2012;336(6080):489–493. doi: 10.1126/science.1219328.
27. Cummings J.H., Pomare E.W., Branch W.J., Naylor C.P., Macfarlane G.T. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut.* 1987;28(10):1221–1227. doi: 10.1136/gut.28.10.1221.
28. Meijer K., de Vos P., Priebe M.G. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(6):715–721. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833eebe5.
29. Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., de Roos P. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451–455. doi: 10.1038/nature12726.
30. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly Y.M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569–573. doi: 10.1126/science.1241165.
31. Davie J.R. Review Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr.* 2003;133(7 Suppl):2485S–2493S. doi: 10.1093/jn/133.7.2485S.
32. Buffie C.G., Pamer E.G. Review Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(11):790–801. doi: 10.1038/nri3535.
33. Kamada N., Chen G.Y., Inohara N., Núñez G. Review Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol.* 2013;14(7):685–690. doi: 10.1038/ni.2608.
34. Ng K.M., Ferreyra J.A., Higginbottom S.K., Lynch J.B., Kashyap P.C., Gopinath S. et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature.* 2013;502(7469):96–99. doi: 10.1038/nature12503.
35. Pacheco A.R., Curtis M.M., Ritchie J.M., Munera D., Waldor M.K., Moreira C.G., Sperandio V. Fucose sensing regulates bacterial intestinal colonization. *Nature.* 2012;492(7427):113–117. doi: 10.1038/nature11623.
36. Molloy M.J., Bouladoux N., Belkaid Y. Review Intestinal microbiota: shaping local and systemic immune responses. *Semin Immunol.* 2012;24(1):58–66. doi: 10.1016/j.smim.2011.11.008.
37. Hall J.A., Bouladoux N., Sun C.M., Wohlfert E.A., Blank R.B., Zhu Q. et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity.* 2008;29(4):637–649. doi: 10.1016/j.immuni.2008.08.009.
38. Korpe P.S., Petri W.A. Jr. Review Environmental enteropathy: critical implications of a poorly understood condition. *Trends Mol Med.* 2012;18(6):328–336. doi: 10.1016/j.molmed.2012.04.007.
39. Belkaid Y., Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121–141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
40. Belkaid Y., Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat Immunol.* 2013;14(7):646–653. doi: 10.1038/ni.2604.
41. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108.
42. Abt M.C., Osborne L.C., Monticelli L.A., Doering T.A., Alenghat T., Sonnenberg G.F. et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity.* 2012;37(1):158–170. doi: 10.1016/j.immuni.2012.04.011.
43. Ahern P.P., Maloy K.J. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunology.* 2020;159(1):4–14. doi: 10.1111/imm.13150.
44. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66:365–378. Available at: <http://www.performanceprobiotics.com/Downloads/Articles/Fuller%201989%20Probiotics%20in%20man%20and%20animals.pdf>.
45. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
46. Maldonado Galdeano C., Cazorla S.I., Lemme Dumit J.M., Vélez E., Perdigon G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):115–124. doi: 10.1159/000496426.
47. Famularo G., Moretti S., Marcellini S., De Simone C. Stimulation of immunity by probiotics. In: Fuller R. (ed). *Probiotics: therapeutic and other beneficial effects.* Chapman and Hall, London; 1997.
48. Shah N.P. Functional cultures and health benefits. *Int Dairy J.* 2007;17(11):1262–1277. doi: 10.1016/j.idairyj.2007.01.014.
49. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9356):512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
50. McNaught C.E., MacFie J. Probiotics in clinical practice: a critical review of the evidence. *Nutr Res.* 2001;21(1–2):343–353. doi: 10.1016/S0271-5317(00)00286-4.
51. Isolauri E., Sütas Y., Kankaanpää P., Arvilommi H., Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):444–450. doi: 10.1093/ajcn/73.2.444s.
52. Clancy R. Immunobiotics and the probiotic evolution. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;38(1):9–12. doi: 10.1016/S0928-8244(03)00147-0.
53. Spanhaak S., Havenaar R., Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:899–907. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600663.
54. Shida K., Makino K., Morishita A., Takamizawa K., Hachimura S., Ametani A. et al. *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;115(4):278–287. doi: 10.1159/000069458.
55. Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2002;277:50959–50965. doi: 10.1074/jbc.M207050200.
56. Ezendam J., DeKlerk A., Gremmer E.R., van Loveren H. Effects of Bifidobacterium animalis administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clin Exp Immunol.* 2008;154(3):424–431. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03788.x.
57. Hougee S., Vriesema A.J.M., Wijering S.C., Knippels L.M.J., Folkerts G., Nijkamp F.P. et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(2):107–117. doi: 10.1159/000236000.
58. Gill H.S. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(5):755–773. doi: 10.1016/s1521-6918(03)00074-x.
59. De Vrese M., Rautenberg P., Laue C., Koopmans M., Herremans T., Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr.* 2005;44:406–413. doi: 10.1007/s00394-004-0541-8.
60. Shah N.P. Probiotics and prebiotics. *Agro Food Ind Hi-Tech.* 2004;15:13–16.
61. Weichselbaum E. Probiotics and health: a review of the evidence. *Nutr Bull.* 2009;34(4):340–373. doi: 10.1111/j.1467-3010.2009.01782.x.
62. Amit-Romach E., Uni Z., Reifan R. Multistep mechanism of probiotic bacterium, the effect on innate immune system. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(2):277–284. doi: 10.1002/mnfr.200800591.
63. Amit-Romach E., Uni Z., Reifan R. Therapeutic potential of two probiotics in inflammatory bowel disease as observed in the trinitrobenzene sulfonic acid model of colitis. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1828–1836. doi: 10.1007/s10350-008-9394-1.
64. Commane D., Hughes R., Shortt C., Rowland I. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutat Res.* 2005;591(1–2):276–289. doi: 10.1016/j.mrfmm.2005.02.027.
65. Cukrowska B., Biera J.B., Zakrzewska M., Klukowski M., Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of Bifidobacterium breve and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients.* 2020;12(4):946. doi: 10.3390/nu12040946.
66. Roessler A., Friedrich U., Vogelsang H., Bauer A., Kaatz M., Hipler U.C. et al. The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(1):93–102. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02876.x.
67. Wickens K., Black P.N., Stanley T.V., Mitchell E., Fitzharris P., Tannock G.W. et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):788–794. doi: 10.1016/j.jaci.2008.07.011.
68. Gabryszewski S.J., Bachar O., Dyer K.D., Percopo C.M., Killoran K.E., Domachowski J.B., Rosenberg H.F. *Lactobacillus*-mediated priming of the respiratory mucosa protects against lethal pneumovirus infection. *J Immunol.* 2011;186(2):1151–1161. doi: 10.4049/jimmunol.1001751.
69. Berggren A., Lazou Ahren I., Larsson N., Onning G. Randomised, double-blind and placebo controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. *Eur J Nutr.* 2011;50:203–210. doi: 10.1007/s00394-010-0127-6.
70. Moeini H., Rahim R.A., Omar A.R., Shafee N., Yusoff K. *Lactobacillus acidophilus* as a live vehicle for oral immunization against chicken anemia virus. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011;90:77–88. doi: 10.1007/s00253-010-3050-0.
71. Nader De Macias M.E., Apella M.C., Romero N.C., Gonzalez N.S., Oliver G. Inhibition of *Shigella sonnei* by *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *J Appl Bacteriol.* 1992;73(5):407–411. doi: 10.1111/j.1365-2672.1992.tb04996.x.
72. Tejada-Simon M.V., Lee J.H., Ustunol Z., Pestka J.J. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* to potentiate immunoglobulin a responses to cholera toxin in mice. *J Dairy Sci.* 1999;82:649–660. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75281-1.
73. Lakshmi B., Viswanath B., Sai Gopal D.V.R. Probiotics as antiviral agents in shrimp aquaculture. *J Pathogens.* 2013;2013:1–13. doi: 10.1155/2013/424123.
74. Al Kassaa I., Hober D., Hamze M., Chihbi N.E., Drider D. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiot Antimicrob Proteins.* 2014;6:177–185. doi: 10.1007/s12602-014-9162-6.
75. Yang Y., Song H., Wang L., Dong W., Yang Z., Yuan P. et al. Antiviral effects of a probiotic metabolic products against transmissible gastroenteritis coronavirus. *J Prob Health.* 2017;5:3. doi: 10.4172/2329-8901.1000184.
76. Callahan L.N., Phelan M., Mallinson M., Norcross M.A. Dextran sulfate blocks antibody binding to the principal neutralizing domain of human immunodeficiency virus type 1 without interfering with gp120-CD4 interactions. *J Virol.* 1991;65(3):1543–1550. doi: 10.1128/JVI.65.3.1543-1550.1991.
77. Wang X., Hu W., Zhu L., Biosci Y.Q. *Bacillus subtilis* and surfactin inhibit the transmissible gastroenteritis virus from entering the intestinal epithelial cells. *Biosci Rep.* 2017;37(2):BSR20170082. doi: 10.1042/BSR20170082.
78. Kokubo T., Komano Y., Tsuji R., Fujiwara D., Fujii T., Kanauchi O. The effects of plasmacytoid dendritic cell-stimulative lactic acid bacteria, *Lactococcus lactis* strain plasma, on exercise-induced fatigue and recovery via immunomodulatory action. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019;29(4):354–358. doi: 10.1123/jjs-nem.2018-0377.

79. Song J.A., Kim H.J., Hong S.K., Lee D.H., Lee S.W., Song C.S. et al. Oral intake of *Lactobacillus rhamnosus* M21 enhances the survival rate of mice lethally infected with influenza virus. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(1):16–23. doi: 10.1016/j.jmii.2014.07.011.
80. Zelaya H., Alvarez S., Kitazawa H., Villena J. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Front Immunol.* 2016;7:633. doi: 10.3389/fimmu.2016.00633.
81. Dermyshe E., Wang Y., Yan C., Hong W., Qiu G., Gong X. et al. The "golden age" of probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants. *Neonatology.* 2017;112:9–23. doi: 10.1159/000454668.
82. Hao Qi., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
83. Panigrahi P., Parida S., Nanda N.C., Satpathy R., Pradhan L., Chandel D.S. et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature.* 2017;548:407–412. doi: 10.1038/nature23480.
84. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M., Kalliomaki M., Salminen S., Isolauri E. Probiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):405–413. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.020.
85. Waki N., Matsumoto M., Fukui Y., Suganuma H. Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB290 on incidence of influenza infection among schoolchildren: an open-label pilot study. *Lett Appl Microbiol.* 2014;59(6):565–571. doi: 10.1111/lam.12340.
86. Namba K., Hatano M., Yaeshima T., Takase M., Suzuki K. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74(5):939–945. doi: 10.1271/bbb.90749.
87. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2009;101(11):1722–1726. doi: 10.1017/S0007114508116282.
88. Cárdenas N., Martín V., Arroyo R., López M., Carrera M., Badiola C. et al. Prevention of recurrent acute otitis media in children through the use of *Lactobacillus salivarius* PS7, a target-specific probiotic strain. *Nutrients.* 2019;11(2):376. doi: 10.3390/nu11020376.
89. Zhang H., Yeh C., Jin Z., Ding L., Liu B.Y., Zhang L., Dannelly H.K. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synth Syst Biotechnol.* 2018;3(2):113–120. doi: 10.1016/j.synbio.2018.03.001.
90. Lenoir-Wijnkoop I., Merenstein D., Korchagina D., Broholm C., Sanders M.E., Tancredi D. Probiotics Reduce Health Care Cost and Societal Impact of Flu-Like Respiratory Tract Infections in the USA: An Economic Modeling Study. *Front Pharmacol.* 2019;10:980. doi: 10.3389/fphar.2019.00980.
91. de Vrese M., Winkler P., Rautenberg P., Harder T., Noah C., Laue C. et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2005;24(4):481–491. doi: 10.1016/j.clnu.2005.02.006.
92. Baud D., Agri V.D., Gibson G.R., Reid G., Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. *Front Public Health.* 2020;8:186. doi: 10.3389/fpubh.2020.00186.
93. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26:502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
94. Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., Lv L. et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa709. doi: 10.1093/cid/ciaa709.
95. Sundararaman A., Ray M., Ravindra P.V., Halami P.M. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(19):8089–8104. doi: 10.1007/s00253-020-10832-4.
96. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res.* 2020;S1931-5244(20)30199-7. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.
97. Shinde T., Hansbro P.M., Sohal S.S., Dingle P., Eri R., Stanley R. Microbiota Modulating Nutritional Approaches to Countering the Effects of Viral Respiratory Infections Including SARS-CoV-2 through Promoting Metabolic and Immune Fitness with Probiotics and Plant Bioactives. *Microorganisms.* 2020;8(6):921. doi: 10.3390/microorganisms8060921.
98. Morais H.A., Passos T.S., Maciel B.L.L., da Silva-Maia J.K. Ana settings Open AccessReview Can Probiotics and Diet Promote Beneficial Immune Modulation and Purine Control in Coronavirus Infection? *Nutrients.* 2020;12(6):1737. doi: 10.3390/nu12061737.
99. Mak J.W.Y., Chan F.K.L., Ng S.C. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):644–645. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30122-9.
100. Aguilera E.J.T., Lontok M.A.D.C., Aguilera E.J.T. Letter: role of probiotics in the COVID-19 pandemic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(5):931–932. doi: 10.1111/apt.15898.
101. Anwar F., Altayb H.N., Al-Abbasi F.A., Al-Malki A.L., Kamal M.A., Kumar V. Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;1–10. doi: 10.1080/07391102.2020.1775123.
102. Antunes A.E.C., Vinderola G., Xavier-Santos D., Sivieri K. Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. *Food Res Int.* 2020;136:109577. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109577.
103. Giannoni E., Baud D., Agri V.D., Gibson G.R., Reid G. Probiotics and COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):720–721. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30195-3.
104. Mak J.W.Y., Chan F.K.L., Ng S.C. Probiotics and COVID-19 – Authors' reply. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):722–723. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30197-7.
105. Ceccarelli G., Scagnolari C., Pugliese F., Mastroianni C.M., d'Ettorre G. Probiotics and COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):721–722. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30196-5.
106. Горелов А.В., Каннер Е.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Совершенствование превентивной микробиомсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(2):41–50. doi: 10.20953/1817-7646-2020-2-41-50. Gorelov A.V., Kanner E.V., Melekhina E.V., Sidelnikova E.S. Improving preventive microbiome-sparing therapy in children with acute respiratory infections receiving antibiotics. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2020;15(2):41–50. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2020-2-41-50.
107. Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Разработка патогенетически обоснованных подходов к терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными инфекциями, требующих назначения антибактериальных препаратов. *Медицинский совет.* 2019;1(7):208–216. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-208-216. Gorelov A.V., Melekhina E.V., Sidelnikova E.S. Development of pathogenetically justified approaches to therapy of young children with acute respiratory infections requiring antibacterial drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;1(7):208–216. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-208-216.
108. Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Профилактика нарушения биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. *PMJ.* 2019;27(10):26–31. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biocenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschiy_antibakterialnyuyu_terapiyu/. Gorelov A.V., Melekhina E.V., Sidelnikova E.S. Prevention of biocenosis imbalance in children with acute upper respiratory tract infection receiving antibacterial treatment. *RMZH = RMJ.* 2019;27(10):26–31. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biocenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschiy_antibakterialnyuyu_terapiyu/.

Информация об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и ВСО, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Федеральное государственное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Захарова Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии, Федеральное государственное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: yvz@bk.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training of Doctors and HNE, Head of Clinical Gastroenterology Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Yuliya V. Zakharova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: yvz@bk.ru

Диетическая коррекция нарушений пищеварения и функций ЖКТ после длительной самоизоляции и карантина, а также пациентов с SARS-CoV-2 в периоде реабилитации

Т.Л. Пилат¹, ORCID: 0000-0002-5930-8849, e-mail: tpilat@leovit.ru

И.В. Радыш², ORCID: 0000-0003-0939-6411, e-mail: ivradysh@mail.ru

В.В. Суровцев², e-mail: surovtssev-vv@rudn.ru

М.М. Коростелева³, ORCID: 0000-0002-2279-648X

Р.А. Ханферьян^{2✉}, ORCID: 0000-0003-1178-7534, e-mail: khanfer1949@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, пр. Буденного, д. 31

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности; 115093, Россия, Москва, ул. Люсиновская, д. 35

Резюме

Введение. В статье исследуются нарушения функции пищеварения, режимов питания, аппетита в условиях длительной самоизоляции и карантина во время пандемии коронавирусной инфекции. Анализируется клиническая эффективность и безопасность применения специализированных диетических лечебных и диетических профилактических продуктов питания в условиях самоизоляции и карантина.

Методы. Проведено анкетирование 620 лиц различного возраста, находившихся на самоизоляции и карантине от 1 до 1,5 мес. Всем участникам проводилось анкетирование, осмотр гастроэнтерологом и терапевтом, биохимический и клинический анализы крови, эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, УЗИ органов брюшной полости.

Результаты. Анкетирование 620 лиц показало, что самоизоляция/карантин могут приводить к изменению рационов, режимов питания, изменениям в пищевых пристрастиях, развитию ряда симптомов со стороны ЖКТ и других органов, изменению веса тела, хронизации ряда ранее имевшихся заболеваний. Применение диетических продуктов питания приводит к улучшению антитоксической функции печени, противовоспалительным эффектам, улучшению симптоматики заболеваний ЖКТ.

Обсуждение. Клинико-лабораторные данные позволяют констатировать необходимость применения специализированных диетических продуктов отечественного производства в рационе питания профилактически у лиц из групп риска, а также у больных с различными заболеваниями ЖКТ как во время заболевания, так и с целью реабилитации.

Заключение. Данные об эффективности и безопасности диетических продуктов питания дают основание рекомендовать их для включения в рационы питания больным, инфицированным SARS-CoV-2, как во время болезни с целью профилактики осложнений и повышения эффективности лечения и последующей реабилитации пациентов, а также с целью реабилитации лиц, длительное время находившихся на самоизоляции и карантине.

Ключевые слова: COVID-19, желудочно-кишечные симптомы, диетическое питание, специализированные продукты питания, самоизоляция

Благодарности. Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100»

Для цитирования: Пилат Т.Л., Радыш И.В., Суровцев В.В., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А. Диетическая коррекция нарушений пищеварения и функций ЖКТ после длительной самоизоляции и карантина, а также пациентов с SARS-CoV-2 в периоде реабилитации. *Медицинский совет.* 2020;(15):146–152. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-146-152.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dietary management of digestive and gastrointestinal disorders after long-term self-isolation and lockdown as well as patients with SARS-CoV-2 during the rehabilitation period

Tatiana L. Pilat¹, ORCID: 0000-0002-5930-8849, e-mail: tpilat@leovit.ru

Ivan V. Radysh², ORCID: 0000-0003-0939-6411, e-mail: ivradysh@mail.ru

Viktor V. Surovtsev², e-mail: surovtssev-vv@rudn.ru

Margarita M. Korosteleva³, ORCID: 0000-0002-2279-648X

Roman A. Khanferyan^{2✉}, ORCID: 0000-0003-1178-7534, e-mail: khanfer1949@gmail.com

¹ Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ All-Russian Dairy Research Institute; 35, Lyusinovskaya St., Moscow, 105275, Russia

Abstract

Introduction. The article examines disorders of the digestive function, diet regimes, appetite in conditions of prolonged self-isolation and quarantine during a coronavirus pandemic. The article analyzes the clinical efficacy and safety of the use of specialized dietary therapeutic and dietary preventive food products in conditions of self-isolation and quarantine.

Methods. A survey was conducted of 620 individuals of various ages who were in self-isolation and quarantine from 1 to 1.5 months. All participants were questioned, examined by a gastroenterologist and therapist, biochemical and clinical blood tests, endoscopic examination of the stomach and duodenum, ultrasound of the abdominal organs.

Results. A survey of 620 individuals showed that self-isolation / quarantine can lead to changes in diets, dietary patterns, changes in eating habits, the development of a number of symptoms from the gastrointestinal tract and other organs, changes in body weight, and chronicity of a number of previously existing diseases. The use of dietary food leads to an improvement in the antitoxic function of the liver, anti-inflammatory effects, and an improvement in the symptoms of gastrointestinal diseases.

Discussion. Clinical and laboratory data make it possible to state the need for the use of specialized dietary products of domestic production in the diet prophylactically in people from risk groups, as well as in patients with various diseases of the gastrointestinal tract both during illness and for the purpose of rehabilitation.

Conclusion. Data on the efficacy and safety of dietary food products give reason to recommend them for inclusion in the diets of patients infected with SARS-CoV-2, both during illness, in order to prevent complications and improve the effectiveness of treatment and subsequent rehabilitation of patients, as well as for the rehabilitation of individuals, who were in self-isolation and quarantine for a long time.

Keywords: COVID-19, gastrointestinal symptoms, dietetic nutrition, specialized nutritional products, self-isolation

Acknowledgments. The publication has been prepared with the support of the "RUDN University Program 5-100"

For citation: Pilat T.L., Radysh I.V., Surovtsev V.V., Korosteleva M.M., Khanferyan R.A. Dietary management of digestive and gastrointestinal disorders after long-term self-isolation and lockdown as well as patients with SARS-CoV-2 during the rehabilitation period. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2020;(15):146–152. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-146-152.

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

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что наиболее физиологичным и эффективным видом питания для различных категорий больных (во время и после перенесенных инфекционных, вирусных заболеваний, длительное время получающих высокотоксичные препараты-цитостатики и другие противоопухолевые препараты, антибиотики, высокие дозы гормонов, пациентов, находящихся на лучевой терапии, и др.) является диетическое профилактическое и диетическое лечебное питание. Применение диетических продуктов питания особенно важно в реабилитационный период после перенесенных заболеваний или длительной фармакотерапии, для лиц, проживающих и работающих в экологически неблагоприятных условиях, и др. А в настоящее время стало понятным, что подобное питание крайне актуально как для лиц, находящихся на самоизоляции/карантине, так и для больных, перенесших коронавирусную инфекцию. Это обусловлено тем, что исследования, проведенные в 2020 г., показали, что у больных с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, часто наблюдаются желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея), которые могут во многих случаях предшествовать появлению респираторных симптомов и выходить на первый план в клинической картине заболевания. Больные с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), лица с метаболическими нарушениями (диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания), больные, получающие иммуносупрессивную терапию, входят в группу повышенного риска развития заболевания, вызванного SARS-CoV-2. При новой коронавирусной инфекции могут отмечаться и признаки поражения печени с повышением активности трансаминаз [1].

Среди симптомов нарушения функций ЖКТ важнейшим является диарея, вызванная SARS-CoV-2, которая наблюдается у 1,3% до 29,3% лиц [2]. Безусловно, самое пристальное внимание врачей приковано к нарушениям дыхательной функции, развитию пневмоний, что иногда может привести к недооценке симптомов со стороны ЖКТ в клинической практике. При этом последние исследования показали, что гастроинтестинальные симптомы, в частности диарея, могут быть единственным начальным симптомом у пациента с SARS-CoV-2 [2].

Установлено, что механизмы развития желудочно-кишечных нарушений при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, связаны с взаимодействием вируса с рецептором ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2, ACE2) [3]. Последний экспрессируется в 100 раз выше в слизистой ЖКТ, как в верхнем, так и в нижнем его отделах, по сравнению с его экспрессией в органах дыхания¹.

Таким образом, взаимодействие между вирусом SARS-CoV-2 и рецептором к АПФ-2 является наиболее значимой причиной развития диареи и других желудочно-кишечных нарушений. Подтверждением роли вируса в развитии нарушений в ЖКТ является и факт обнаружения вирусной нуклеиновой кислоты в кале у большей половины пациентов, инфицированных SARS-CoV-2² [4]. Важным является и то, что в почти четверти случаев пробы стула дают положительный результат в тех случаях, когда респираторные пробы оказались отрицательны [5, 6]. Обнаружение SARS-CoV-2 в кале пациентов с SARS-CoV-2 может дать основание предполагать, что SARS-CoV-2 может передаваться фекально-оральным путем [5, 7–9].

¹ ACE2 angiotensin 1 converting enzyme 2 [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 59272. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59272>.

² Ibid.

Продолжительность присутствия положительного теста на вирусную РНК в кале варьировала от 1 до 12 дней, а у 17 (23,29%) пациентов тесты оставались положительными и после отсутствия положительной реакции в образцах, взятых из дыхательных путей.

Повышенная проницаемость и сниженная барьерная функция у лиц, страдающих к тому же воспалительными заболеваниями ЖКТ, а также чрезвычайно обширная площадь нарушенной кишечной поверхности способствуют более легкому проникновению патогенных вирусов и развитию кишечных симптомов, таких как диарея и нарушение всасывания питательных веществ [5]. Таким образом, слизистая оболочка ЖКТ является важнейшими «воротами» для проникновения вируса SARS-CoV-2 в организм, что особенно опасно для лиц с уже нарушенной функцией слизистой оболочки и имеющих такие заболевания, как язвенная болезнь, хронические гастриты, энтероколиты и другие патологии ЖКТ.

Несомненно, существенным является и то, что тестирование на инфицированность SARS-CoV-2 в большинстве стран мира проводилось в основном у пациентов с выраженными респираторными симптомами, а не с внелегочными, в частности со стороны ЖКТ. В связи с указанным было предположено, что существует большая группа недиагностированных пациентов с легким течением болезни с такими симптомами, как диарея, которые случайно (по незнанию о наличии у них инфекции) являются источником распространения вируса [10].

Представленные данные о том, что слизистая ЖКТ может служить «входными воротами» для проникновения коронавирусной инфекции, определяют необходимость профилактики нарушений в желудочно-кишечном тракте, необходимость поддержки нормального функционирования слизистой как важнейшего барьера на пути проникновения патогенных вирусов, в т. ч. SARS-CoV-2. И основным подходом к реализации этой задачи является оптимальная нутритивная поддержка не только в период заболевания, но и с профилактической целью. Кроме того, новые, необычные условия жизнедеятельности в условиях карантина диктуют важность исследований по изучению состояния ЖКТ не только у больных, но и у лиц, длительное время находившихся на самоизоляции и карантине, учитывая возможные изменения рационов и режимов питания и другие факторы. Более того, длительная самоизоляция может стать фактором не только хронизации имевшихся ранее заболеваний, но и развития новых патологий, обусловленных перечисленными факторами. В связи с этим реабилитация не только больных коронавирусной инфекцией после выписки, но и лиц, длительное время находившихся на самоизоляции/карантине, является несомненно актуальной задачей. Это важно и с той точки зрения, что для многих больных соблюдение рекомендованных врачами рационов и режимов питания нередко достаточно сложно выполнимо в домашних условиях. Кроме того, у многих отсутствует не только

опыт, но и психологическая мотивация и традиция длительного соблюдения правил оптимального питания после выписки из клиники, а также после завершения режима самоизоляции/карантина.

МЕТОДЫ

Было проведено анкетирование 620 лиц различного возраста (86% из них – лица в возрасте от 18 до 25 лет, преимущественно студенты медицинских вузов), находившихся на самоизоляции и карантине от 1 до 1,5 мес. Анкета содержала 20 основных вопросов.

Обследование больных с заболеваниями ЖКТ включало следующие методы: анкетирование, осмотр врачами-специалистами – гастроэнтерологом и терапевтом; биохимический и клинический анализы крови; эндоскопическое исследование желудка и 12-перстной кишки; УЗИ органов брюшной полости. Все лабораторные показатели оценивались трижды: до применения специализированных продуктов, через 14 и 60 дней после применения специализированных продуктов питания.

Оценка динамики показателей клинического анализа крови (уровней гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, показателей лейкоцитарной формулы) проводилась на автоматическом анализаторе Sysmex XT-2000i. Оценка динамики показателей протеинограммы (общий белок и белковые фракции: альбумины и глобулины) и С-реактивного белка проводилась на анализаторе SAS1, SAS2. Оценка динамики показателей метаболических нарушений функции печени, включая биосинтетические и секреторные (активность АСТ, АЛТ, ГГТ, общий билирубин), липидный спектр, уровень глюкозы натощак проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab PRIME 30i (ThermoFisherScientific). Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с использованием пакета прикладных программ Statistics Version 20. Оценка достоверности различий между группами проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анкетирование большой группы студентов и сотрудников ряда вузов и НИИ, проведенного нами в апреле-мае 2020 г. в Москве по инициативе ряда ученых вузов и НИИ и отечественной компании «ЛЕОВИТ нутрио» [11], показало, что самоизоляция/карантин могут приводить к изменению рационов, режимов питания, изменениям в пищевых пристрастиях, развитию ряда симптомов со стороны ЖКТ и других органов, изменению веса тела, хронизации ряда ранее имевшихся заболеваний.

Анализ данных анкетирования показал, что:

1. Аппетит повысился у 43% лиц;
2. Стали чаще есть 40%;
3. Режим питания изменился у 49%;
4. Стали больше потреблять:
 - овощей и фруктов – 76%;
 - мясных изделий – 48%;

- колбасных изделий – 16%;
 - соков – 36%.
5. Перекусов (3 и более) до самоизоляции было у 36%, во время самоизоляции – у 48%;
 6. 44% анкетированных отметили, что повысилась калорийность рационов;
 7. 52% отметили, что увеличилось потребление белков и углеводов;
 8. У 12% анкетированных обострились хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, панкреатит, холецисто-панкреатит);
 9. 18% анкетированных отметили дискомфорт в области ЖКТ (нарушение стула, изжога, тошнота);
 10. Вес тела увеличился у 42% анкетированных, из них повышение до 2 кг выявлено у 14% лиц, от 2 до 3 кг – у 18%, от 3 до 4 кг – у 8% и свыше 4 кг – у 4% анкетированных.

Проведенный нами в дальнейшем сравнительный анализ среди лиц ($n = 105$, из них 68 женщин и 37 мужчин в возрасте от 25 до 78 лет), имеющих высшее образование (сотрудники вузов и НИИ), и студентов показал существенные отличия в основных показателях анкетирования по сравнению со студентами. Так, повышение аппетита отметили 17,1%, что в 2,5 раза меньше, чем отметили студенты; повышение калорийности рационов отметили 30,5%, что менее, чем у анкетированных студентов, в 1,44 раза, и повышение веса тела отметили 23,8% (менее, чем среди студентов в 1,76 раза). Отмечены и отличия в изменении рационов питания у этой группы лиц по сравнению со студентами в период карантина и самоизоляции. Эти данные говорят о более высоком уровне ответственности по отношению к своему здоровью у старшего поколения населения, большей степени информированности и образованности в оценке роли питания в поддержании здоровья, особенно в экстремальных, необычных условиях жизнедеятельности.

Состояние питания является важным фактором, влияющим на результат лечения пациентов с SARS-CoV-2, однако информация по данному вопросу крайне ограничена. До настоящего времени мало информации о влиянии нутритивной поддержки на течение заболевания, практически нет рекомендаций по специализированной диетической поддержке во время заболевания, а также в реабилитационный период после выздоровления пациентов, что, безусловно, актуально [11].

Эти факты дают основание на развитие рекомендаций по применению новых подходов к нутритивной поддержке и реабилитации лиц с различными заболеваниями ЖКТ, для восстановления функций ЖКТ при длительной токсичной фармакотерапии, реабилитации больных с коронавирусной инфекцией, а также лиц, длительное время находившихся на самоизоляции и карантине.

Учитывая ранее полученные данные об эффективном использовании биологически активных компонентов растительного происхождения в лечении болезней ЖКТ, отечественная компания «ЛЕОВИТ нутрио» выпустила серию продуктов ЛЕОВИТ GASTRO – специализирован-

ных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания при болезнях желудочно-кишечного тракта, прошедших клинические исследования в ряде ведущих научно-исследовательских и клинических центров России. При этом осуществлено производство как большого спектра разнообразных диетических продуктов, так и разработана эффективная комплексная программа по диетической коррекции заболеваний ЖКТ.

Все вышеописанные заболевания и состояния вызывают в первую очередь активный воспалительный процесс, нарушение в кишечном микробиоме, симптомы, обусловленные выраженной интоксикацией (слабость, тошнота, хронический болевой синдром, нарушение сна, физической активности и др.). Это обусловило создание специализированных диетических продуктов, не только удобных для применения и имеющих хорошие органолептические свойства, но и обеспечивающих антиоксидантную, антиоксидантную, противовоспалительную, иммуномодулирующую клиническую эффективность.

Учитывая накопленный веками опыт, научно обоснованные исследования ученых, специализированные диетические продукты питания были обогащены растительными экстрактами и биологически активными веществами (БАВ) с клинически доказанными эффектами, благодаря которым рационы питания больных с их применением уменьшают болевые синдромы, нормализуют аппетит, перистальтику кишечника и стул, снижают явления тошноты, рвоты и диареи. Клинико-морфологическими исследованиями, проведенными сотрудниками НИИ медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, показана эффективность диетотерапии с включением в рацион питания больных с различными воспалительными желудочно-кишечными заболеваниями специализированных продуктов диетического питания. При этом продолжительный 180-дневный прием продуктов питания не вызывал каких-либо побочных эффектов, в т. ч. и аллергических реакций [11]. Анкетированные больные отмечали хорошие органолептические свойства и удобство приготовления в домашних условиях продуктов, указанных в табл. 1 [11].

Исследованиями было установлено, что уже после 14 дней после начала приема рациона с включением специализированных продуктов питания наблюдается снижение маркеров воспалительного процесса. Так, СОЭ и С-реактивный белок на 60-й день исследования снизились на 35% ($p = 0,006$) и 51% ($p = 0,04$) соответственно. Установлено статистически значимое снижение уровней $\alpha 1$ -глобулинов ($c 7,47 \pm 0,8$ до $6,25 \pm 0,26$ г/л), $\alpha 2$ -глобулинов ($c 15,26 \pm 0,13$ до $13,09 \pm 0,58$ г/л). Концентрация γ -глобулинов в крови достоверно снизилась на 40% ($p = 0,005$). Наряду с этим, статистически достоверно ($p = 0,08$) возрастает концентрация альбумина в крови – с $40,11 \pm 0,54$ до $42,29 \pm 0,51$ г/л.

Клиническая эффективность выразилась в угнетении болевого абдоминального синдрома, ослаблении воспалительных процессов, что способствовало эпителизации

● **Таблица 1.** Растительные экстракты и БАВ в составе специализированных диетических продуктов питания LEOVIT GASTRO

● **Table 1.** Plant extracts and biologically active substances as part of LEOVIT GASTRO specialized dietary food products

№	Наименование продукта	Основные функциональные компоненты (в т. ч. растительные экстракты, БАВ)
1	Суп-пюре овощной с травами и овсянкой	Родиола розовая, девясил, зверобой, барбарис, меласса, куркума, укроп, прополис, овощи, фрукты, пищевые волокна, витамины и микроэлементы
2	Каша овсяная с травами и семенем льна	Зверобой, тысячелистник, гранат, аир, стевия, ромашка, меласса, куркума, пищевые волокна, семена льна, овес, витамины и микроэлементы
3	Коктейль белково-облепиховый	Молочный белок, облепиха, овес, пищевые волокна, зверобой, девясил, подорожник, куркума, стевия, бета-каротин, витамины и микроэлементы

слизистой оболочки пищеварительного тракта, подтвержденной эндоскопическими и ультразвуковыми исследованиями [12–14].

Длительное клиническое обследование больных на протяжении 180 дней наблюдений показало полную безопасность специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания, отсутствие каких-либо нежелательных явлений, в т. ч. аллергического характера, пациенты указывали на хорошие вкусовые качества продуктов [12–14].

Необходимо отметить, что, наряду с соблюдением строгой диеты при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, особенно с наличием выраженных воспалительных процессов, одним из важнейших принципов является соблюдение щадящего режима питания, в связи с чем при большинстве заболеваний исключение продуктов питания: острых, жирных, жареных, а также ограничение экстрактивных веществ является обязательным для пациентов. Следует отметить, что в этом плане прием продуктов в виде киселя имеет преимущество перед многими другими формами питания. Компанией ООО «ЛЕОВИТ нутрио» активно разрабатываются кисели, содержащие в своем составе растительные экстракты и биологически активные вещества, для профилактики и лечения многих заболеваний, включая вирусные, желудочно-кишечные и др.

Так, для диетотерапии заболеваний ЖКТ был разработан и клинически исследован кисель «Желудочный», содержащий в своем составе растительные экстракты зверобоя, прополиса, мяты перечной, овса, моркови, тыквы, то есть компоненты с известной противовоспалительной активностью.

В клиническом исследовании принимали участие 15 детей в возрасте 6–14 лет с хроническим дуоденитом и 5 детей с эрозивным дуоденитом [6–14], с длительностью заболеваний 1–3 года. Основными жалобами были боли

в эпигастральной и пупочной области, изжога, отрыжка, тошнота, склонность к запорам. Всем детям проведено общеклиническое и специализированное обследование, включающее УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, копрологическое исследование кала, количественное определение в крови антител к H. pylori. Дети получали комплексное базисное противорецидивное лечение с назначением диеты, антибиотикотерапии, ферментов, блокаторов протонной помпы или антагонистов H₂-рецепторов гистамина, обволакивающие средства. После базисной терапии с 14-го дня лечения детям дополнительно назначали диетотерапию в виде киселя «Желудочный» (по 1 стакану 2 раза в день из расчета 20 г на 200 мл воды). Курс диетотерапии составил 40 дней. Выраженность клинической симптоматики оценивалась по условной 3-балльной шкале до начала лечения и на 14–30 дни. Контрольный осмотр гастроэнтеролога проводился через 1,5 мес. после выписки из стационара.

Клиническое исследование показало, что уже к 14-му дню наблюдения у детей отмечена отчетливая положительная динамика клинической симптоматики. Дальнейшее лечение показало устойчивое улучшение состояния больных и практически полное исчезновение клинических проявлений заболеваний (табл. 2, 3).

● **Таблица 2.** Динамика клинической симптоматики (по частоте встречаемости признака)

● **Table 2.** Dynamics of clinical symptomatology (according to the symptom frequency)

Симптомы	1-й день	14-й день	30-й день	60-й день
Боль в эпигастральной области	14	1	-	-
Тошнота, рвота	4	1	-	-
Отрыжка	10	7	1	-
Запоры	5	4	3	-

● **Таблица 3.** Динамика клинической симптоматики (в баллах, в расчете на одного больного)

● **Table 3.** Dynamics of clinical symptomatology (in points, as per patient)

Симптомы	1-й день	14-й день	30-й день	60-й день
Боль в эпигастральной области	3,0	1,5	0	0
Тошнота, рвота	2,2	1,2	0	0
Отрыжка	2,9	1,8	0,1	0
Запоры	2,8	2,0	0,3	0

Длительное клиническое обследование больных на протяжении 60 дней наблюдений показало полную безопасность киселя «Желудочный», отсутствие каких-либо нежелательных явлений, в т. ч. аллергического

характера, пациенты указывали на хорошие вкусовые качества продуктов. Дети также отмечали хорошие вкусовые качества, в связи с чем они практически не прерывали прием продукта на протяжении всего курса лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что, наряду с соблюдением строгой диеты при заболеваниях желудочно-кишечного тракта с исключением острого, жирного, жареного, ограничением экстрактивных веществ, соблюдением щадящего режима питания с целью снижения негативной симптоматики при различных желудочно-кишечных заболеваниях и состояниях, в т. ч. и вызванных коронавирусным инфицированием, рекомендуется специализированное диетическое лечебное и профилактическое питание. Это крайне важно, поскольку существующие рекомендации по диетотерапии больных разработаны и главным образом могут использоваться в клинических условиях. Рекомендации врачей по диетическому лечению для амбулаторных больных или после их выписки из стационара не всегда могут быть эффективно использованы в силу разных причин: отсутствие мотивации, нежелание или невозможность самостоятельно готовить диетические продукты в домашних условиях, недоступность ряда продуктов и др. Клиническими исследованиями установлена высокая эффективность и безопасность различных форм специализированных диетических продуктов питания ЛЕОВИТ GASTRO (супов, киселей, каш, коктейлей), содержащих растительные компоненты и биологически актив-

ные вещества с клинически доказанной эффективностью. Исследования позволяют говорить о возможности рекомендовать их в качестве профилактических продуктов питания пациентов с заболеваниями пищеварительной системы как во время болезни, так и в период реконвалесценции в качестве реабилитационной диетической терапии в целях более активного восстановления не только функций ЖКТ, но и других жизненно важных функций организма. Исследования дают основание рекомендовать данные диетические продукты и для больных, инфицированных SARS-CoV-2, как в процессе их терапии, так и в реабилитационный период, учитывая сохраняющиеся симптомы нарушений со стороны ЖКТ. Одним из важных показаний для диетотерапии специализированными продуктами питания является их применение лицами, длительное время находившимися на самоизоляции и карантине, с целью реабилитации, улучшения и восстановления у них состояния ЖКТ, пищеварения, пищевых пристрастий.

Следует отметить, что диетические продукты питания удобны для приготовления в любых условиях (дома, в поездках и др.), не имеют ограничений по длительности приема, могут применяться как дополнение к диетам, рекомендованным по стандарту терапии, так и в качестве самостоятельного питания. Доказанная в клинических исследованиях безопасность специализированных диетических продуктов питания ЛЕОВИТ GASTRO позволяет применять их в любых возрастных группах.

Поступила / Received 24.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 08.09.2020
Принята в печать / Accepted 11.09.2020

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е. А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):7–13. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
- Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu Y.L., Zhang J., Xia J. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. 2020;69:1143–1144. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320891.
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
- Chen L., Lou J., Bai Y., Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):790. doi: 10.14309/ajg.0000000000000610.
- Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W., Ou C., He J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916–923. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664.
- Пилат Т.Л., Радыш И.В., Суровцев В.В., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А. Возможности специализированной диетической коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с COVID-19 вирусной инфекцией. *Лечащий врач*. 2020;(8):11–15. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2020/08/15437648>.
- Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В. и др. Овсяная каша с травами и семенами льна способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):20–28. doi: 10.17116/dokgastro2020902120.
- Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В. и др. Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(4):107–113. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-107-113.
- Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Коростелева М.М., Гуревич К.Г. и др. Влияние специализированного диетического коктейля с растительными компонентами на репаративные процессы при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Поликлиника*. 2020;(1–2):100–104. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/article2020_1\(2\)_100.php](http://www.poliklin.ru/article2020_1(2)_100.php).
- Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Коростелева М.М., Гуревич К.Г. и др. Эффективность специализированной диетотерапии у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Терапия*. 2020;(1):141–149. doi: 10.18565/therapy.2020.1.141-149.

References

1. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S. et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):7–13. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
2. Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu Y.L., Zhang J., Xia J. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. 2020;69:1143–1144. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320891.
3. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
4. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
5. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
6. Chen L., Lou J., Bai Y., Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):790. doi: 10.14309/ajg.0000000000000610.
7. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W., Ou C., He J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916–923. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664.
10. Pilat T.L., Radysh I.V., Surovtsev V.V., Korosteleva M.M., Khanferyan R.A. Possibilities of specialized dietary correction of gastrointestinal tract disorders in patients with COVID-19 viral infection. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2020;(8):11–15. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2020/08/15437648>.
11. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Bessonov V.V. et al. Oatmeal with herbs and flax seeds reduces abdominal pain in patients with gastrointestinal diseases. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2020;9(2):20–28. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2020902120.
12. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Bessonov V.V. et al. Experience of application of specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition in case of inflammatory diseases of gastrointestinal tract. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):107–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-107-113.
13. Pilate T.L., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Korosteleva M.M., Gurevich K.G. et al. The influence of a specialized dietary cocktail with herbal components on reparative processes in various diseases of the gastrointestinal tract. *Poliklinika = Polyclinic*. 2020;(1–2):100–104. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/article2020_1\(2\)_100.php](http://www.poliklin.ru/article2020_1(2)_100.php).
14. Pilat T.L., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova 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;(1):141–149. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.1.141-149.

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, пр. Буденного, д. 31; e-mail: tpilat@leovit.ru

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

Суровцев Виктор Васильевич, заместитель директора медицинского института по инновационной работе, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: surovtsev-vv@rudn.ru

Коростелева Маргарита Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное автономное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности»; 115093, Россия, Москва, ул. Люсиновская, д. 35

Ханферьян Роман Авакович, д.м.н., профессор кафедры 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:

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

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

Viktor V. Surovtsev, Deputy Director for Innovative Affairs, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: surovtsev-vv@rudn.ru

Margarita M. Korosteleva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Autonomous Scientific Institution "All-Russian Dairy Research Institute"; 35, Lyusinovskaya St., Moscow, 105275, Russia; e-mail:

Roman A. Khanferyan, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of 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