



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | №5

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

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

GASTROENTEROLOGY



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

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

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова,
Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Янина Шаповалова, 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,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
remedium@remedium.ru

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

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

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

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

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

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

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 апреля 2021 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	28.02.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№2	Неврология/ревматология	28.02.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№3	Акушерство и гинекология	31.03.2021
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№4	Терапия	31.03.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№5	Гастроэнтерология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	
№6	Оториноларингология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	
№7	Эндокринология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	
№8	«Дерматология/косметология»	31.05.2021
	Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	
№9	Онкология	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№10	Неврология/ревматология	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№11	Педиатрия	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№12	Поликлиника	31.07.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№13	Акушерство и гинекология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№14	Кардиология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	
№15	Гастроэнтерология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	
№16	Пульмонология	31.10.2021
	Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	
№17	Педиатрия	31.10.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№18	Оториноларингология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	
№19	Неврология/ревматология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№20	Онкология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№21	Поликлиника	30.12.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

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

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov
khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Yanina Shapovalova, 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 April 30, 2021.

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

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2021
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2021
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Mayev</i>	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2021
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.04.2021
№8	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.05.2021
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2021
№11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2021
№12	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2021
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2021
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2021
№16	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2021
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.11.2021
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2021
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2021
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2021



Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

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

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

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

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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*)

Вялков 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*)

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

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial review board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. 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. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. 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. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Ass. Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

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

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

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

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

Francesco Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

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

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

Содержание

Новости. Открытия и события7

Функциональные заболевания органов ЖКТ

**И.В. Маев, Р.М. Умярова, Д.Н. Андреев, Е.С. Вьючнова,
Е.Г. Лебедева, Д.Т. Дичева, Д.В. Борзова**
Сочетание функциональной диспепсии и синдрома
раздраженного кишечника при использовании
Римских критериев IV пересмотра: метаанализ12

В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких
Современные аспекты ведения пациентов
с синдромом раздраженного кишечника22

Заболевания пищевода и желудка

Д.Н. Андреев, А.В. Заборовский, Е.Г. Лобанова
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:
новые подходы к оптимизации
фармакотерапии30

**Э.И. Полозова, В.В. Скворцов, И.Е. Трохина,
Н.С. Нефедов**
Особенности течения язвенной болезни желудка
в разных возрастных группах.38

Е.В. Баркалова, Д.Н. Андреев, М.А. Овсянян
Значение функциональных методов исследования
в определении причины неэффективности
антисекреторной терапии у пациентки
с изжогой: клиническое наблюдение46

Заболевания билиарной системы и печени

Ю.А. Кучерявый, М.Ф. Осипенко
Хронический бескаменный холецистит
и билиарная дисфункция: как клинический
диагноз влияет на тактику ведения?54

**В.В. Цуканов, Е.Г. Горчилова, Ю.Л. Тонких,
А.В. Васютин, О.С. Ржавичева, О.А. Коленчукова**
Клинико-биохимическая характеристика
больных с инвазией *Opisthorchis felinus*62

**А.А. Шиповская, И.В. Курбатова, П.В. Селивёрстов,
В.Н. Марченко, В.Г. Радченко, О.П. Дуданова**
Клинические особенности неалкогольного
стеатогепатита у больных с разным
гликемическим статусом68

**С.В. Тихонов, В.Д. Декканова, С.А. Винничук,
Т.С. Филь, Н.В. Бакулина**
Ожирение, неалкогольная жировая болезнь
печени, COVID-19. Опасные связи76

**Е.Ю. Плотникова, Е.Н. Баранова, М.С. Карягина,
О.А. Воросова, К.А. Краснов**
Случай тяжелого поражения печени
при COVID-1984

**Т.В. Пенкина, О.Е. Березутская, Д.Т. Дичева,
Е.В. Парцвания-Виноградова, В.С. Ларина,
Р.М. Умярова, Д.В. Борзова, Е.В. Ульянкина**
Трудности дифференциальной диагностики
синдрома портальной гипертензии:
клиническое наблюдение92

**С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, З.М. Ибрагимова,
М.В. Ухова, А.В. Волнухин**
Возможности комбинированной терапии
у пациентов с функциональным билиарным
расстройством сфинктера Одди.102

Заболевания кишечника

О.В. Князев, А.В. Каграманова, А.А. Лищинская
Оценка эффективности терапии язвенного
колита средней степени тяжести
месалазином ММХ113

**В.Н. Дроздов, Е.В. Ших, А.А. Астаповский,
С.Ю. Сереброва, А.К. Стародубцев**
Сравнительная эффективность и безопасность
ингибиторов фактора некроза опухоли-α
на основе химерных и рекомбинантных
моноклональных антител.124

Е.В. Голованова
Как повысить эффективность лечения больных
с синдромом раздраженного кишечника?134

Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, О.В. Дрокина
Пациент с синдромом запора на амбулаторно-
поликлиническом приеме: актуальные аспекты
дифференциальной диагностики и лечения.142

**В.Н. Дроздов, К.И. Арефьев, С.Ю. Сереброва,
И.А. Комиссаренко, Е.В. Ших, А.К. Стародубцев**
Место спазмолитиков в лечении синдрома
раздраженного кишечника155

Е.Ю. Плотникова
Рифаксимин: уникальный селективный антибиотик
для лечения желудочно-кишечных заболеваний ..167

**А.А. Будзинская, Е.А. Белоусова, С.Г. Терещенко,
Э.Ф. Ахмедова**
Возможности эндоскопической ультрасонографии
в диагностике воспалительных заболеваний
кишечника и их осложнений176

Content

News, discoveries and events7

Functional gastrointestinal diseases

- I.V. Maev, R.M. Umyarova, D.N. Andreev, E.S. Vyuchnova,
 E.G. Lebedeva, D.T. Dicheva, D.V. Borzova
 Overlap of functional dyspepsia and irritable bowel
 syndrome by revised Rome IV criteria: meta-analysis... 12
- V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Ju.L. Tonkikh
 Modern aspects of the management of patients
 with irritable bowel syndrome 22

Diseases of the esophagus and stomach

- D.N. Andreev, A.V. Zaborovsky, E.G. Lobanova
 Gastroesophageal reflux disease: new approaches
 to optimizing pharmacotherapy..... 30
- E.I. Polozova, V.V. Skvortsov, I.E. Trokhina, N.S. Nefedov
 Features of the course of gastric ulcer in different
 age groups..... 38
- E.V. Barkalova, D.N. Andreev, M.A. Ovsepiyan
 The importance of functional diagnostics in determining
 the cause of antiseptic therapy inefficiency
 in a patient with heartburn: clinical observation..... 46

Diseases of the biliary system and liver

- Yu.A. Kucheryavyi, M.F. Osipenko
 Chronic acalculous cholecystitis and biliary dysfunction: how
 does clinical diagnosis affect management? 54
- V.V. Tsukanov, E.G. Gorchilova, Ju.L. Tonkikh,
 A.V. Vasyutin, O.S. Rzhavicheva, O.A. Kolenchukova
 Indicators of antioxidant status and oxidative
 stress in opisthorchiasis 62
- A.A. Shipovskaya, I.V. Kurbatova, P.V. Selivyorstov,
 V.N. Marchenko, V.G. Radchenko, O.P. Dudanova
 Clinical features of non-alcoholic steatohepatitis
 in patients with different glycemic status..... 68
- S.V. Tikhonov, V.D. Dekkanova, S.A. Vinnichuk,
 T.S. Fil, N.V. Bakulina
 Obesity, non-alcoholic fatty liver disease, COVID-19:
 dangerous liaisons 76

- E.Yu. Plotnikova, E.N. Baranova, M.S. Karyagina,
 O.A. Vorosova, K.A. Krasnov
 Case of severe liver damage in COVID-19..... 84
- T.V. Penkina, O.E. Berezutskaya, D.T. Dicheva,
 E.V. Partsvania-Vinogradova, V.S. Larina,
 R.M. Umyarova, D.V. Borzova, E.V. Ulyankina
 Difficulties of differential diagnosis
 of portal hypertension: case report 92
- S.N. Mekhtiev, O.A. Mekhtieva, Z.M. Ibragimova,
 M.V. Ukhova, A.V. Volnukhin
 Possibilities of combined therapy in patients
 with functional biliary sphincter of Oddi disorder..... 102

Bowel disease

- O.V. Knyazev, A.V. Kagramanova, A.A. Lishchinskaya
 Evaluation of the efficacy of MMX mesalazine
 therapy for moderate ulcerative colitis 113
- V.N. Drozdov, E.V. Shikh, A.A. Astapovskiy,
 S.Yu. Serebrova, A.K. Starodubtsev
 Comparative efficacy and safety of chimeric
 and recombinant anti-TNF- α mAbs..... 124
- E.V. Golovanova
 How to improve effectiveness of treatment
 of patients with irritable bowel syndrome? 134
- D.I. Trukhan, E.N. Degovtsov, O.V. Drokina
 Patient with constipation syndrome at the ambulatory-
 polyclinic reception: actual aspects of differential
 diagnosis and treatment..... 142
- V.N. Drozdov, K.I. Arefev, S.Yu. Serebrova,
 I.A. Komissarenko, E.V. Shikh, A.K. Starodubtsev
 Role of antispasmodics in the treatment
 of irritable bowel syndrome..... 155
- E.Yu. Plotnikova
 Rifaximin: unique selective antibiotic
 for the treatment of gastrointestinal diseases 167
- A.A. Budzinskaya, E.A. Belousova, S.G. Tereshchenko,
 E.F. Akhmedova
 Diagnostic potential of endoscopic ultrasound
 for inflammatory bowel diseases
 and their complications..... 176

Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника при использовании Римских критериев IV пересмотра: метаанализ

И.В. Маев, Р.М. Умярова, Д.Н. Андреев✉, dna-mit8@mail.ru, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева, Д.Т. Дичева, Д.В. Борзова

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

Резюме

Введение. Перекрест функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) является неблагоприятной клинической ситуацией, т. к. у пациентов с данным синдромом отмечаются более выраженные клинические проявления, отражающиеся в существенном снижении качества их жизни. В настоящий момент нет метааналитических работ, которые обобщили бы частоту перекреста ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра.

Цель. Систематизация данных о распространенности сочетания ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра.

Материалы и методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane. Глубина поиска составила 6 лет (с января 2016 г. по февраль 2021 г.). В финальный анализ отбирались оригинальные публикации из периодических рецензируемых изданий, в которых применялись Римские критерии IV пересмотра в качестве метода постановки диагнозов ФД и СРК во взрослой популяции пациентов с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Результаты и обсуждение. В итоговый анализ было включено 6 исследований с участием 1 180 пациентов с ФД и 600 пациентов с СРК. Обобщенная распространенность СРК у пациентов с ФД составила 41,511% (95% ДИ: 22,203–62,288). При анализе использовалась модель случайного эффекта, т. к. была выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 94,28\%$). Обобщенная распространенность ФД у пациентов с СРК составила 38,791% (95% ДИ: 9,438–73,710). При анализе использовалась модель случайного эффекта, т. к. была выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 99,25\%$).

Заключение. Проведенный метаанализ продемонстрировал, что частота сочетания ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра достаточно высока и составляет около 40%. Вместе с тем необходимы дальнейшие крупные исследования более гомогенного характера для верификации этих результатов и изучения потенциальных патогенетических связей ФД и СРК.

Ключевые слова: функциональные заболевания, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, перекрест, сочетание

Для цитирования: Маев И.В., Умярова Р.М., Андреев Д.Н., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Борзова Д.В.

Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника при использовании Римских критериев IV пересмотра: метаанализ. *Медицинский совет.* 2021;(5):12–20. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-12-20.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by revised Rome IV criteria: meta-analysis

Igor V. Maev, Renata M. Umyarova, Dmitry N. Andreev✉, dna-mit8@mail.ru, Elena S. Vyuchnova, Ekaterina G. Lebedeva, Diana T. Dicheva, Darya V. Borzova

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

Abstract

Introduction. Functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) overlap is an adverse clinical situation, as patients with this syndrome have more severe clinical manifestations resulting in significant reductions in quality of life. For now, there are no meta-analytical papers that would summarize the frequency of FD – IBS overlap using the revised Rome IV criteria.

Objective. To organize data on the prevalence of FD – IBS overlap using the revised Rome IV criteria.

Materials and methods. A search for studies was conducted in MEDLINE / PubMed, EMBASE, Cochrane electronic databases. The search depth was 6 years (from January 2016 to February 2021). The final analysis included original publications from peer-reviewed periodicals that used the revised Rome IV criteria as a method for diagnosing FD and IBS in the adult population with detailed descriptive statistics allowing to include resulting data in the meta-analysis.

Results and discussion. The final analysis included 6 studies involving 1,180 patients with PD and 600 patients with IBS. The generalized prevalence of IBS in patients with PD was 41.511% (95% CI: 22.203–62.288). The analysis was undertaken by using a random-effects model, as there was significant heterogeneity among results ($p < 0.0001$; $I^2 = 94.28\%$). The generalized prevalence of PD in patients with IBS was 38.791% (95% CI: 9.438–73.710). The analysis was undertaken by using a random-effects model, as there was significant heterogeneity among results ($p < 0.0001$; $I^2 = 99.25\%$).

Conclusion. The complete meta-analysis showed that the frequency of FD - IBS overlap using the revised Rome IV criteria is quite high and accounts for about 40%. At the same time, further large studies of more homogeneous structure are needed to verify these results and study the potential pathogenetic relationship between PD and IBS.

Keywords: functional diseases, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, overlap, combination

For citation: Maev I.V., Umyarova R.M., Andreev D.N., Vyuchnova E.S., Lebedeva E.G., Dicheva D.T., Borzova D.V. Overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by revised Rome IV criteria: meta-analysis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):12–20. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-12-20.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК) являются одними из наиболее распространенных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2]. Согласно последним систематическим обзорам и метаанализам, частота данных патологий в мировой популяции среди взрослого населения составляет от 5 до 15% [3–6]. Преимущественно страдают лица работоспособного возраста, а в гендерной структуре преобладают женщины [2, 4, 6]. Клиническое значение ФД и СРК определено существенным снижением качества жизни пациентов за счет как показателей физического здоровья, так и эмоционально-психологических составляющих, а также частой коморбидностью с тревожными и депрессивными расстройствами [7–10].

Отдельной проблемой для практического здравоохранения является сочетание (перекрест) ФД и СРК у больных, которое нередко опосредует трудности в выборе тактики оптимальной терапии и является предпосылкой для полипрагмазии [11–13]. При этом у пациентов с перекрестом ФД и СРК отмечаются более выраженные клинические проявления, а также тревожные и депрессивные расстройства, что в совокупности отражается на существенном снижении качества их жизни [14–16]. Объективизация истинной распространенности перекреста ФД и СРК существенно затруднена из-за гетерогенности диагностических критериев, применяемых для диагностики функциональных заболеваний ЖКТ в различных исследованиях. Так, согласно метаанализу A.C. Ford et al. (2010), распространенность СРК у пациентов с ФД составляет 37% (95% ДИ: 30–45%) [17]. Вместе с тем данная работа обобщила результаты 19 исследований, в которых для постановки диагнозов ФД и СРК использовались устаревшие диагностические критерии (критерии Мэннинга, Круиса, Римские критерии I–II пересмотра), потерявшие релевантность в условиях современной клинической практики.

Основной целью настоящего метаанализа является систематизация данных о распространенности сочетания ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane. Глубина поиска составила 6 лет (с января 2016 г. по февраль 2021 г.). В названных базах данных нами анализировались заголовки и резюме (аннотации работ). Для поиска в MEDLINE/PubMed использовалась следующая комбинация ключевых слов: irritable [Title/Abstract], dyspepsia [Title/Abstract], overlap [Title/Abstract], а также их ближайшие по смыслу аналоги.

Критерии отбора исследований

Критериями включения в метаанализ были: релевантные публикации в периодических рецензируемых изданиях на английском языке; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ; исследования во взрослой популяции пациентов; исследования с применением Римских критериев IV пересмотра в качестве метода постановки диагноза ФД и СРК. В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных электронных баз данных или одной из них) в финальный анализ отбиралась одна.

Экстракция данных

Два исследователя (Р.М. Умярова и Д.Н. Андреев) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализовались год публикации, регион, страна, общий размер выборки пациентов с ФД, общий размер выборки пациентов с СРК, количество пациентов с сочетанием ФД и СРК. Любые разногласия разрешались консенсусом.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.5.3 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты перекреста ФД и СРК в выборке пациентов (в %) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Q-критерия Кохрена (Cochran's Q test) и I²-критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета корреляционного теста Бегга – Мазумдара и теста регрессии Эггера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 54 опубликованные работы для последующего анализа. Из них 16 работ было исключено, т.к. они не являлись оригинальными работами (14 обзоров, 1 экспериментальная работа, 1 прочая нерелевантная работа). Отобранные 38 исследований детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 32 работы были исключены (рис. 1). В итоге оставшиеся 6 исследований, отвечающих критериям, были включены в настоящий метаанализ (табл. 1) [12, 18–22].

Характеристика включенных исследований

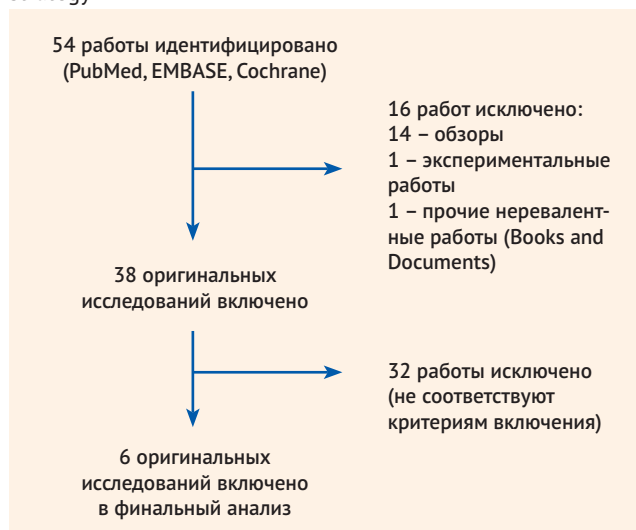
В итоговый анализ было включено 6 исследований с участием 1 180 пациентов с ФД и 600 пациентов с СРК, выполненных в США, Канаде, Великобритании [12], Австралии [18], Болгарии [19], Индии [20], Китае [21] и Малайзии [22].

Распространенность перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

Обобщенная распространенность СРК у пациентов с ФД составила 41,511% (95% ДИ: 22,203–62,288) (рис. 2). При анализе использовалась модель случайного эффекта, так как была выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 94,28\%$). Обобщенная распространенность ФД у пациентов с СРК составила

● **Рисунок 1.** CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований

● **Figure 1.** CONSORT chart detailing the study selection strategy



38,791% (95% ДИ: 9,438–73,710) (рис. 3). При анализе использовалась модель случайного эффекта, так как была выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 99,25\%$). В странах с преобладанием европеоидной расы среди населения (США, Канада, Великобритания, Австралия, Болгария) частота сочетания ФД и СРК оказалась как минимум в два раза выше, чем в странах Азиатского региона (Индия, Китай, Малайзия).

Вероятность наличия публикационного смещения была оценена при помощи построения воронкообразных диаграмм рассеяния, а также расчета теста Бегга – Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразных диаграмм рассеяния (рис. 4 и 5) существенной асимметрии выявлено не было. Помимо этого, наличие значимого публикационного смещения была исключено по результатам теста Бегга – Мазумдара ($p = 0,6242$; $p = 0,8510$) и теста регрессии Эггера ($p = 0,3745$; $p = 0,9843$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространенность функциональных заболеваний ЖКТ в общемировой популяции, преимущественное поражение лиц работоспособного возраста,

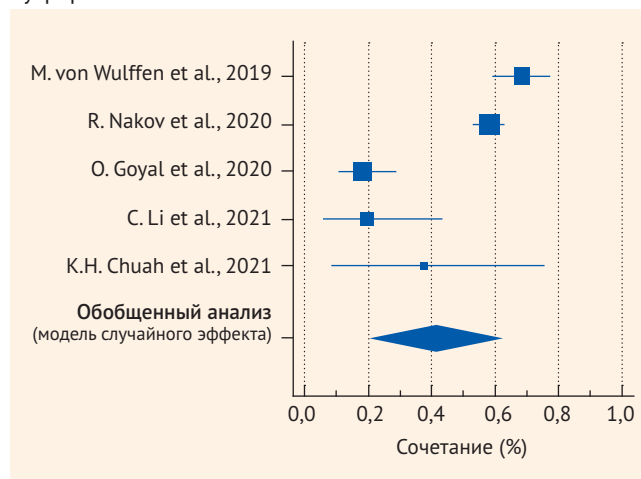
● **Таблица 1.** Характеристика отобранных исследований

● **Table 1.** Characteristics of the selected studies

Исследование, год публикации	Страна	Популяция пациентов с СРК (n)	Популяция пациентов с ФД (n)
I. Aziz et al., 2018 [12]	США, Канада, Великобритания	нет данных	551
M. von Wulffen et al., 2019 [18]	Австралия	112	85
R. Nakov et al., 2020 [19]	Болгария	379	241
O. Goyal et al., 2020 [20]	Индия	81	199
C. Li et al., 2021 [21]	Китай	20	28
K.H. Chuah et al., 2021 [22]	Малайзия	8	76

● **Рисунок 2.** Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную распространенность синдрома раздраженного кишечника у пациентов с функциональной диспепсией

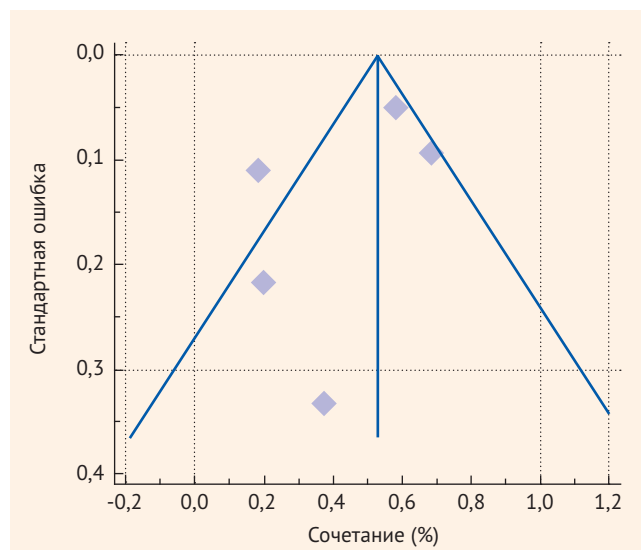
● **Figure 2.** Forest plot showing the generalized prevalence of irritable bowel syndrome in patients with functional dyspepsia



а также значимое снижение качества жизни больных обуславливают медико-социальную значимость этой группы расстройств [1, 2, 6]. Важно отметить, что у одного пациента может сочетаться несколько функциональных гастроинтестинальных заболеваний с разнонаправленными нарушениями моторики, локализующимися в различных отделах ЖКТ [11–13]. В рутинной клинической практике наиболее частым перекрестом является сочетание ФД и СРК, которое может наблюдаться у каждого второго пациента с рассматриваемыми заболеваниями [13]. Вместе с тем объективизация истинной распространенности перекреста ФД и СРК в общемировой попу-

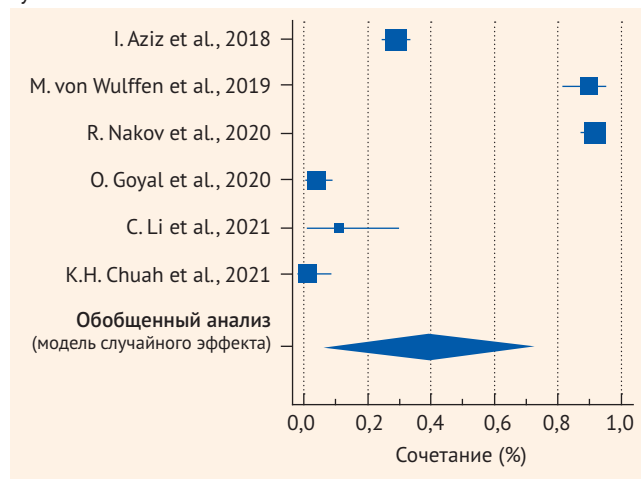
● **Рисунок 4.** Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения при анализе распространенности синдрома раздраженного кишечника у пациентов с функциональной диспепсией

● **Figure 4.** Funnel plot assessing the risk of publication bias in the analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in patients with functional dyspepsia



● **Рисунок 3.** Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную распространенность функциональной диспепсии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

● **Figure 3.** Forest plot showing the generalized prevalence of functional dyspepsia in patients with irritable bowel syndrome

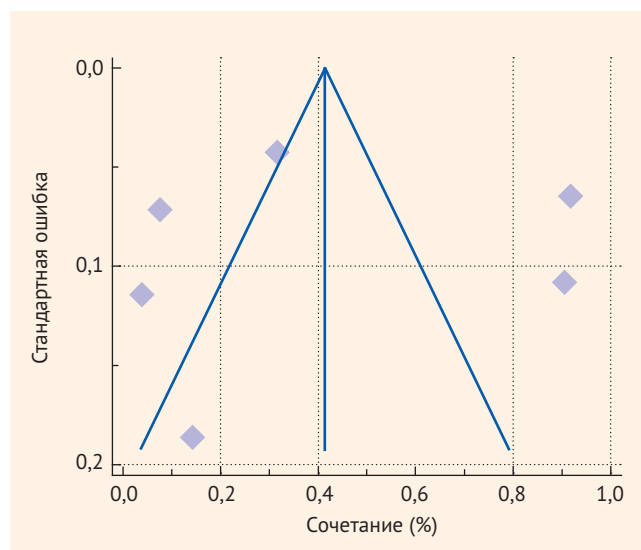


ляции существенно затруднена из-за гетерогенности диагностических критериев, применяемых для диагностики функциональных заболеваний ЖКТ в различных исследованиях.

С 2016 г. основным методом диагностики функциональных расстройств ЖКТ являются диагностические критерии, представленные экспертным советом Римского консенсуса IV пересмотра, которые, в частности, уточнили некоторые аспекты диагностики ФД и СРК [1, 2, 23]. Так, перед каждым из основных симптомов, характерных для ФД (чувство переполнения в подложечной области, раннее насыщение, эпигастральная боль и жжение), был

● **Рисунок 5.** Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения при анализе распространенности функциональной диспепсии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

● **Figure 5.** Funnel plot assessing the risk of publication bias in the analysis of the prevalence of functional dyspepsia in patients with irritable bowel syndrome



добавлен термин «беспокоящий», отражающий существенное влияние данной симптоматики на качество жизни пациента [24]. Помимо этого, сделано уточнение, что симптомы, характерные для постпрандиального дистресс-синдрома, всегда возникают после приема пищи, тогда как при синдроме эпигастральной боли болевой абдоминальный синдром и чувство жжения в эпигастрии могут появляться после еды и исчезать после приема пищи, а также возникать натошак [24]. Согласно Римским критериям IV пересмотра, в определении подтипа СРК предлагается учитывать только эпизоды измененной формы стула (неоформленный/водянистый или твердый/фрагментированный) [25]. Помимо этого, из диагностических критериев СРК был исключен термин «дискомфорт». Также следует отметить, что в новой дефиниции СРК в редакции Римских критериев IV пересмотра была изменена кратность появления абдоминальной боли (ранее она составляла 3 дня в месяц, а теперь – 1 раз в неделю последние 3 месяца) [25].

Настоящий метаанализ, обобщивший результаты 6 исследований, продемонстрировал, что распространенность СРК у пациентов с ФД при использовании Римских критериев IV пересмотра составила 41,511% (95% ДИ: 22,203–62,288), тогда как распространенность ФД у пациентов с СРК составила 38,791% (95% ДИ: 9,438–73,710). Эти результаты подтверждают данные раннего метаанализа А.С. Ford et al. (2010), обобщившего результаты 19 исследований, в которых для постановки диагнозов ФД и СРК использовались устаревшие диагностические критерии (критерии Мэннинга, Круиса, Римские критерии I–II пересмотра), показавшего, что распространенность СРК у пациентов с ФД составляет 37% (95% ДИ: 30–45%) [17]. В целом данные о столь частом сочетании ФД и СРК могут указывать на общие патофизиологические механизмы формирования этих заболеваний. Подтверждением этому являются данные многолетних наблюдений за пациентами с ФД и/или СРК, у которых имела место трансформация симптоматики одного заболевания в другое [26, 27]. Действительно, несмотря на гетерогенность паттерна моторных нарушений, общи-

ми для ФД и СРК являются связь симптоматики с тревогой и депрессией, наличие висцеральной гиперчувствительности, нередкий постинфекционный генез заболевания, изменения микробиоты ЖКТ (ассоциация с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке), повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и воспаление слизистой оболочки низкой степени активности (табл. 2) [9, 10, 28–36].

Пациенты с перекрестом ФД и СРК требуют к себе более пристального внимания в связи с выраженным негативным влиянием этого сочетания на качество их жизни [14–16]. Принципы терапии пациентов с сочетанием ФД и СРК должны базироваться на многоцелевой монотерапии, что позволяет снизить полипрагмазию и обеспечить повышение комплаенса пациента к назначенному лечению [37]. Вместе с тем выбор препаратов, отвечающих данному принципу, в клинической практике весьма ограничен. Тримебутин (Тримедат®), агонист периферических μ -, δ -, κ -опиатных рецепторов, является лекарственным препаратом, регулирующим моторику ЖКТ, действуя на всем его протяжении [38]. При гипермоторике тримебутин способствует снижению тонуса мышечных компонентов ЖКТ, тогда как при преобладании гипотонуса – повышению моторной активности [39, 40]. Такой двойственный механизм действия позволяет препарату увеличивать эвакуаторную функцию желудка, сниженную при ФД, а также восстанавливать нарушенную моторику нижних отделов ЖКТ, наблюдающуюся при СРК. Помимо этого, тримебутин способствует регрессу висцеральной гиперчувствительности за счет взаимодействия с κ -опиатными рецепторами и блокады Na^+ -каналов периферических окончаний чувствительных нейронов, связанных с висцеральными афферентными С-волоками [40].

Эффективность тримебутина в рамках монотерапии ФД была продемонстрирована в недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J. Kountouras et al. (2020) [41]. Согласно полученным результатам, первичная конечная точка (облегчение симптомов ФД) была достоверно достигнута в группе, при-

● **Таблица 2.** Общности компонентов этиопатогенеза и коморбидного профиля функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

● **Table 2.** Commonalities of components of etiopathogenesis and comorbid profile of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome

Характеристика	Функциональная диспепсия	Синдром раздраженного кишечника
Связь с тревогой и депрессией	+	+
Висцеральная гиперчувствительность	+	+
Нарушения моторики	Замедление эвакуаторной функции и нарушение адаптивной релаксации желудка	Изменение характера ультрапропульсивных сокращений толстой кишки
Постинфекционный генез	+	+
Нарушения микробиоты	+	+
Повышение проницаемости слизистой оболочки	+	+
Воспаление слизистой оболочки низкой степени активности (Low-Grade Inflammation)	+	+

нимавшей тримебутин, ко второму (через 2 нед.) и к последнему визиту пациентов (через 4 нед.) ($p = 0,02$). При этом скинтиграфическое исследование с применением ^{99m}Tc -Tin продемонстрировало, что тримебутин способствует ускорению эвакуаторной функции желудка достоверно эффективнее, чем плацебо ($p = 0,036$) [41]. Эффективность тримебутина в рамках купирования боли при лечении функциональных расстройств ЖКТ (СРК, ФД и их сочетания) в сравнении с другими спазмолитиками была продемонстрирована в исследовании В.Т.Ивашкина и др. (2015). Данная работа показала, что схемы лечения, в которые был включен тримебутин, продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые включали спазмолитики [42]. Важно отметить, что тримебутин влияет на общий патогенетический момент, характерный для ФД и СРК, – висцеральную гиперчувствительность, что проявляется в регрессии абдоминальной боли, которая существенно влияет на качество жизни пациентов. При этом для эффективного достижения этой цели терапия должна длиться не менее 4 нед., о чем свидетельствуют результаты независимых исследований, оценивающих эффективность лекарственных препаратов в рамках нивелирования феномена висцеральной гиперчувствительности у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [43–45]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологи-

ческой ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК (2017), тримебутин безопасен при длительном применении, эффективен для лечения сочетанной функциональной патологии (в частности при ФД и СРК), а также эффективно уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли [46]. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ФД (2017) также упоминается, что тримебутин ускоряет замедленную эвакуацию содержимого желудка у пациентов с ФД. Поскольку тримебутин также нормализует моторику нижних отделов ЖКТ, его можно применять и при сочетании ФД и СРК [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что частота сочетания ФД и СРК при использовании Римских критериев IV пересмотра достаточно высока и составляет около 40%. Вместе с тем необходимы дальнейшие крупные исследования более гомогенного характера для верификации этих результатов и изучения потенциальных патогенетических связей ФД и СРК.

Поступила / Received 22.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2021
Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Список литературы

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Труханов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4–11. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/117>.
2. 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.
3. Kamiya T., Osaga S., Kubota E., Fukudo S., Motoya S., Murakami K. et al. Questionnaire-Based Survey on Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders and Current Status of Gastrointestinal Motility Testing in Asian Countries. *Digestion*. 2020;102(1):73–89. doi: 10.1159/000513292.
4. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global Prevalence of Irritable Bowel Syndrome According to Rome III or IV Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908–917. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X.
5. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global Prevalence of, and Risk Factors for, Uninvestigated Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Gut*. 2015 Jul;64(7):1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
6. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
7. Aro P., Talley N.J., Agréus L., Johansson S.E., Bolling-Sternevald E., Storskrubb T., Ronkainen J. Functional Dyspepsia Impairs Quality of Life in the Adult Population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(11):1215–1224. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x.
8. Chassany O., Marquis P., Scherrer B., Read N.W., Finger T., Bergmann J.F. et al. Validation of a Specific Quality of Life Questionnaire for Functional Digestive Disorders. *Gut*. 1999;44(4):527–533. doi: 10.1136/gut.44.4.527.
9. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Zamani V. Systematic Review with Meta-Analysis: The Prevalence of Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):132–143. doi: 10.1111/apt.15325.
10. Lin S., Gao T., Sun C., Jia M., Liu C., Ma A. The Association between Functional Dyspepsia and Depression: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):911–918. doi: 10.1097/MEG.0000000000001451.
11. Wu W., Guo X., Yang Y., Peng L., Mao G., Quratlain H. et al. The Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in the Chinese Air Force Population. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;497585. doi: 10.1155/2013/497585.
12. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):86–96. doi: 10.1038/ajg.2017.421.
13. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):64–70. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70.
14. Choi Y.J., Kim N., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim J.W. et al. Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia Including Subtype Analyses. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(9):1553–1561. doi: 10.1111/jgh.13756.
15. Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Jin C.J. et al. Depressive Mood and Quality of Life in Functional Gastrointestinal Disorders: Differences between Functional Dyspepsia, Irritable Bowel Syndrome and Overlap Syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(5):499–502. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.05.002.
16. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., Miwa H. Impacts of the COVID-2019 Pandemic on Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: A Population-Based Survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1111/jgh.15346.
17. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Individuals with Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401–409. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020.
18. Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6.
19. Nakov R., Dimitrova-Yurukova D., Snegarova V., Uzunova M., Lyutakov I., Ivanova M. et al. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome, Functional Dyspepsia and their Overlap in Bulgaria: A Population-Based Study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(3):329–338. doi: 10.15403/jgld-2645.
20. Goyal O., Nohria S., Dhaliwal A.S., Goyal P., Soni R.K., Chhina R.S., Sood A. Prevalence, Overlap, and Risk Factors for Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders among College Students in Northern India. *Indian J Gastroenterol*. 2020. doi: 10.1007/s12664-020-01106-y.

21. Li C., Xu J., Yin D., Zhang Y., Shan D., Jiang X., Shang L. Prevalence and Trigger Factors of Functional Gastrointestinal Disorders among Male Civil Pilots in China. *Sci Rep.* 2021;11(1):2021. doi: 10.1038/s41598-021-81825-0.
22. Chuah K.H., Beh K.H., Rappaport N.A.M., Mahadeva S. The Epidemiology and Quality of Life of Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III vs Rome IV Criteria: A Cross-Sectional Study in Primary Care. *J Dig Dis.* 2021;22(3):159–166. doi: 10.1111/1751-2980.12975.
23. 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.
24. 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.2016.03.035.
25. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016–5085(16)00222–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
26. Halder S.L., Locke G.R. 3rd, Schlech C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd, Talley N.J. Natural History of Functional Gastrointestinal Disorders: A 12-Year Longitudinal Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2007;133(3):799–807. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.010.
27. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T., Moayyedi P. Irritable Bowel Syndrome: A 10-Yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1229–1239; quiz 1240. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x.
28. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):190–201. doi: 10.14309/ajg.0000000000000504.
29. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):53–58. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200433.
30. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Распространенность и риск нарушений сна у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(1):26–30. doi: 10.17116/jnevro202112101126.
31. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):29–34. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190539.
32. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет.* 2020;(5):87–95. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.
33. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:193–217. doi: 10.1007/164_2016_107.
34. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W.S. The Role of Inflammation in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982.
35. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-Inflammation in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304.
36. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic Review with Meta-Analysis: Post-Infectious Functional Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(2):177–188. doi: 10.1111/apt.13006.
37. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет.* 2019;(3):118–124. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-118-124.
38. Roman F.J., Lanet S., Hamon J., Brunelle G., Maurin A., Champeroux P. et al. Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(3):1391–1397. Available at: <https://jpet.aspetjournals.org/content/289/3/1391.long>.
39. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: Mechanism of Action, Effects on Gastrointestinal Function and Clinical Results. *J Int Med Res.* 1997;25(5):225–246. doi: 10.1177/030006059702500501.
40. Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a Modulator of Gastrointestinal Motility. *Arch Pharm Res.* 2011;34(6):861–864. doi: 10.1007/s12272-011-0600-7.
41. Kountouras J., Gavalas E., Papaefthymiou A., Tsechlidis I., Polyzos S.A., Bor S. et al. Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(7):339. doi: 10.3390/medicina56070339.
42. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бенишвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта – синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (результаты наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(4):14–23. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23.
43. Типикина М.Ю. Оценка роли воспалительных и микробиологических изменений при синдроме раздраженного кишечника у детей: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2014. 180 с.
44. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Щербина Н.Н., Ефимов О.И. Безопасность длительного использования селективных м3-холинолитиков у больных с синдромом раздраженной кишки. *РМЖ.* 2014;22(15):1103–1107. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/bezopasnost-dlitelnogo-ispolzovaniya-selektivnykh-m3-kholinolitikov-u-bolnykh-s-sindromom-razdrazhennoy-kiški>.
45. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Каграманова А.В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач.* 2014;(2):56. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899>.
46. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бенишвили 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.
47. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин 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.

References

1. Andreev D.N., Zaborovskiy A.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Ivashkin V.T. Evaluation of the Functional Gastrointestinal Diseases Concept from Standpoints of Rome IV (2016) Diagnostic Criteria (review). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(1):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/117>.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262–1279.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Kamiya T., Osaga S., Kubota E., Fukudo S., Motoya S., Murakami K. et al. Questionnaire-Based Survey on Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders and Current Status of Gastrointestinal Motility Testing in Asian Countries. *Digestion.* 2020;102(1):73–89. doi: 10.1159/000513292.
4. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global Prevalence of Irritable Bowel Syndrome According to Rome III or IV Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(10):908–917. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X.
5. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global Prevalence of, and Risk Factors for, Uninvestigated Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Gut.* 2015 Jul;64(7):1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
6. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021;160(1):99–114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
7. Aro P., Talley N.J., Agréus L., Johansson S.E., Bolling-Sternevald E., Storskrubb T., Ronkainen J. Functional Dyspepsia Impairs Quality of Life in the Adult Population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(11):1215–1224. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x.
8. Chassany O., Marquis P., Scherrer B., Read N.W., Finger T., Bergmann J.F. et al. Validation of a Specific Quality of Life Questionnaire for Functional Digestive Disorders. *Gut.* 1999;44(4):527–533. doi: 10.1136/gut.44.4.527.
9. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Zamani V. Systematic Review with Meta-Analysis: The Prevalence of Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):132–143. doi: 10.1111/apt.15325.
10. Lin S., Gao T., Sun C., Jia M., Liu C., Ma A. The Association between Functional Dyspepsia and Depression: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(8):911–918. doi: 10.1097/MEG.0000000000001451.
11. Wu W., Guo X., Yang Y., Peng L., Mao G., Qurratulain H. et al. The Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in the Chinese Air Force Population. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;497585. doi: 10.1155/2013/497585.
12. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(1):86–96. doi: 10.1038/ajg.2017.421.

13. Dicheva D.T., Andreev D.N., Ulyankina E.V. Intersection Syndrome of Gastroesophageal Reflux Disease, Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Pathogenetic Links and Approaches to Therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(36):64–70. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70.
14. Choi Y.J., Kim N., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim J.W. et al. Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia Including Subtype Analyses. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(9):1553–1561. doi: 10.1111/jgh.13756.
15. Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Jin C.J. et al. Depressive Mood and Quality of Life in Functional Gastrointestinal Disorders: Differences between Functional Dyspepsia, Irritable Bowel Syndrome and Overlap Syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(5):499–502. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.05.002.
16. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., Miwa H. Impacts of the COVID-19 Pandemic on Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: A Population-Based Survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1111/jgh.15346.
17. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Individuals with Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401–409. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020.
18. Von Wulften M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6.
19. Nakov R., Dimitrova-Yurukova D., Snegarova V., Uzunova M., Lyutakov I., Ivanova M. et al. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome, Functional Dyspepsia and their Overlap in Bulgaria: A Population-Based Study. *J Gastroenterol Liver Dis*. 2020;29(3):329–338. doi: 10.15403/jgld-2645.
20. Goyal O., Nohria S., Dhaliwal A.S., Goyal P., Soni R.K., Chhina R.S., Sood A. Prevalence, Overlap, and Risk Factors for Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders among College Students in Northern India. *Indian J Gastroenterol*. 2020. doi: 10.1007/s12664-020-01106-y.
21. Li C., Xu J., Yin D., Zhang Y., Shan D., Jiang X., Shang L. Prevalence and Trigger Factors of Functional Gastrointestinal Disorders among Male Civil Pilots in China. *Sci Rep*. 2021;11(1):2021. doi: 10.1038/s41598-021-81825-0.
22. Chuah K.H., Beh K.H., Rappek N.A.M., Mahadeva S. The Epidemiology and Quality of Life of Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III vs Rome IV Criteria: A Cross-Sectional Study in Primary Care. *J Dig Dis*. 2021;22(3):159–166. doi: 10.1111/1751-2980.12975.
23. 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.
24. 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.2016.03.035.
25. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
26. Halder S.L., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd, Talley N.J. Natural History of Functional Gastrointestinal Disorders: A 12-Year Longitudinal Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):799–807. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.010.
27. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T., Moayyedi P. Irritable Bowel Syndrome: A 10-Yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1229–1239; quiz 1240. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x.
28. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190–201. doi: 10.14309/ajg.0000000000000504.
29. Kucheryavyy Y.A., Andreev D.N., Maev I.V. Prevalence of Small Bowel Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(12):53–58. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.12.200433.
30. Andreev D.N., Kucheryavyy Y.A., Maev I.V. The Prevalence and Risk of Sleep Disorders in Patients with Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(1):26–30. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202112101126.
31. Andreev D.N. The Role of Alterations in Permeability of the Intestinal Mucosa in the Genesis of Functional Gastrointestinal Disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.8.190539.
32. Andreev D.N., Dicheva D.T. A Breach in the Intestinal Permeability as a Factor of Etiopathogenesis of Functional Gastrointestinal Diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;5(8):87–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.
33. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193–217. doi: 10.1007/164_2016_107.
34. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W.S. The Role of Inflammation in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982.
35. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-Inflammation in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304.
36. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic Review with Meta-Analysis: Post-Infectious Functional Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(2):177–188. doi: 10.1111/apt.13006.
37. Andreev D.N., Dicheva D.T. Optimizing the Treatment of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Focus on Increased Compliance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;3(3):118–124. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-118-124.
38. Roman F.J., Lanet S., Hamon J., Brunelle G., Maurin A., Champeroux P. et al. Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1391–1397. Available at: <https://jpet.aspetjournals.org/content/289/3/1391.long>.
39. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: Mechanism of Action, Effects on Gastrointestinal Function and Clinical Results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–246. doi: 10.1177/030006059702500501.
40. Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a Modulator of Gastrointestinal Motility. *Arch Pharm Res*. 2011;34(6):861–864. doi: 10.1007/s12272-011-0600-7.
41. Kountouras J., Gavalas E., Papaefthymiou A., Tsechlidis I., Polyzos S.A., Bor S. et al. Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):339. doi: 10.3390/medicina56070339.
42. Ivashkin V.T., Poluektova Y.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of Drugs Most Commonly Prescribed at Functional Gastrointestinal Diseases (Functional Dyspepsia Syndrome and Irritable Bowel Syndrome) Observational Study Results. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):14–23. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23.
43. Tipikina M.Yu. *Assessment of the Role of Inflammatory and Microbiological Changes in Irritable Bowel Syndrome in Children [dissertation]*. St Petersburg; 2014. 180 p. (In Russ.)
44. Grinevich V.B., Sas E.I., Kravchuk Yu.A., Shcherbina N.N., Efimov O.I. Safety of Long-Term Use of Selective M3-Anticholinergics in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *RMZH = RMJ*. 2014;22(15):1103–1107. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/bezopasnost-dlitelnogo-ispolzovaniya-selektivnykh-m3-kholinolitikov-u-bolnykh-s-sindromom-razdrazhen/>.
45. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kagramanova A.V. Opiate Receptor agonist Trimebutin in the Treatment of Functional Disorders of the Gallbladder and the Sphincter of Oddi. *Lechashchi Vrach*. 2014;2(2):56. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899>.
46. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y.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 gastroenterologii, 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.
47. 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.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., академик РАН, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-6114-564X; igormaev@rambler.ru

Умярова Рената Маратовна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-9390-8303; renata.94@mail.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-4007-7112; dna-mit8@mail.ru

Вьючнова Елена Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-3842-0452; es.vyuchnova@gmail.com

Лебедева Екатерина Геннадиевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-9572-1932; eg_lebedeva@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-9224-7382; di.di4eva@yandex.ru

Борзова Дарья Вадимовна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-2583-4303; dasha_borzova@mail.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Dr. Sci. (Med.), Acad. RAS, Honoured Physician of RF, Honoured Worker of Science of RF, Professor, Head of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St.,
Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-6114-564X; igormaev@rambler.ru

Renata M. Umyarova, Clinical Resident of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-9390-8303; renata.94@mail.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdoki-
mov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-4007-7112;
dna-mit8@mail.ru

Elena S. Vyuchnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdoki-
mov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-3842-0452;
es.vyuchnova@gmail.com

Ekaterina G. Lebedeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdo-
kimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-9572-1932;
eg_lebedeva@mail.ru

Diana T. Dicheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdoki-
mov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-9224-7382;
di.di4eva@yandex.ru

Darya V. Borzova, Clinical Resident of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State Uni-
versity of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-2583-4303; dasha_borzova@mail.ru

Современные аспекты ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника

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

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

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

Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

В работе выполнен обзор современных данных по исследованию синдрома раздраженного кишечника (СРК). В США ежегодно обращаются за медицинской помощью 4 млн чел. с функциональными расстройствами кишечника, ежегодные затраты на ведение этих пациентов составляют 358 млн долл. В связи с актуальностью проблемы появляются новые разработки, среди которых следует выделить гайдлайн Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG) по ведению пациентов с СРК. Для обследования пациентов с подозрением на СРК авторами гайдлайна ACG была предложена позитивная диагностическая стратегия, которая основывается на внимательном изучении анамнеза, фокусировании на ключевых симптомах связи абдоминальной боли и функции кишечника при длительном течении заболевания (больше 6 мес.) и отсутствии тревожных симптомов при минимальном использовании инструментальных диагностических тестов. Для диагностики СРК авторы рекомендовали серологическое исследование на целиакию, определение фекального кальпротектина и С-реактивного белка для исключения воспалительных заболеваний кишечника, но при этом не считали необходимым рутинный анализ стула на кишечные патогены. С нашей точки зрения, отсутствие такого анализа совершенно неприменимо для России, т. к. в нашей стране частота выявления дифиллоботриоза, лямблиоза и описторхоза является весьма высокой. Консенсус ACG обратил внимание на необходимость расширения доказательной базы для применения некоторых стандартных препаратов для лечения СРК, предложил ряд новых лекарственных препаратов (лебипростон, линаклотид), рекомендовал использовать рифаксимин (для лечения СРК с преобладанием диареи) и трициклические антидепрессанты (для терапии СРК). Анализ современных международных рекомендаций позволяет считать, что клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК в настоящее время являются основным документом, регламентирующим ведение пациентов с СРК в нашей стране.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диагностика, лечение, спазмолитики, пробиотики

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(5):22–28. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-22-28

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern aspects of the management of patients with irritable bowel syndrome

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

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

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

Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

A review of modern data from the study of functional disorders of the digestive tract is performed. In the United States, 4 million people with functional bowel disorders seek medical care annually, and the annual cost of managing these patients is \$ 358 million. Due to the urgency of the problem, new developments appear, among which it is necessary to highlight the American College of Gastroenterology (ACG) guidelines for the management of patients with IBS. To examine patients with suspected IBS, the authors of the ACG guideline proposed a positive diagnostic strategy, which is based on a careful study of the anamnesis, focusing on the key symptoms of the relationship between abdominal pain and bowel function during a long course of the disease (more than 6 months) and the absence of alarming symptoms with minimal use of instrumental diagnostic tests. For the diagnosis of IBS, the authors recommended serological testing for celiac disease, determination of fecal calprotectin and C-reactive protein to exclude inflammatory bowel diseases, but they did not consider it necessary to routinely analyze stool for intestinal pathogens. From our point of view, the absence of routine stool analysis for intestinal pathogens is completely inapplicable for Russia, since in our country the frequency of detection of diphyllbothriasis, giardiasis and opisthorchiasis is very high. The ACG consensus drew attention to the need to expand the evidence base for the use of some standard drugs for the treatment of IBS, proposed a number of new drugs (lebiprostone, linaclotide), recommended the use of rifaximin (for the treatment of IBS with a predominance of diarrhea) and tricyclic antidepressants (for the treatment of IBS). Analysis of modern international recommendations suggests that the clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of IBS are currently the main document governing the management of these patients in our country.

Keywords: irritable bowel syndrome, diagnosis, treatment, antispasmodics, probiotics

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L. Modern aspects of the management of patients with irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):22–28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-22-28.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные гастроинтестинальные заболевания являются одной из ведущих проблем в клинике внутренних болезней. В международном мультицентровом исследовании при интернет-опросе 2 000 чел. в России 44,6% пациентов предъявляли жалобы, позволяющие диагностировать какие-либо функциональные расстройства пищеварительного тракта [1]. В США ежегодно обращаются за медицинской помощью 4 млн чел. с функциональными расстройствами кишечника, ежегодные затраты на ведение этих пациентов составляют 358 млн долл. [2]. В связи с этим внимание к исследованию синдрома раздраженного кишечника (СРК) является огромным, что способствует появлению новых взглядов на проблему. Один из мировых лидеров изучения функциональных расстройств М. Camilleri полагает, что пришло время вносить изменения в подходы, вытекающие из Римских критериев IV пересмотра [3]. В США в 2020–2021 гг. появился ряд новых рекомендаций [4–6], среди которых надо выделить обзор Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) по лечению СРК с диареей [7] и гайдлайн Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG) по ведению пациентов с СРК [8]. С нашей точки зрения, ознакомление практических врачей с современными взглядами на ведение пациентов с СРК, безусловно, является актуальным и полезным.

Целесообразно обратить внимание на некоторые положения рекомендаций ACG по ведению больных с СРК [8].

Положение 5. Авторы гайдлайна предлагают позитивную диагностическую стратегию у пациентов с симптомами СРК, чтобы сократить время до начала терапии.

Позитивная диагностическая стратегия основывается на внимательном изучении анамнеза, фокусировании на ключевых симптомах связи абдоминальной боли и функции кишечника при длительном течении заболевания (больше 6 мес.) и отсутствии тревожных симптомов при минимальном использовании инструментальных диагностических тестов [9]. Возможность применения позитивной диагностики СРК была указана и в Римских критериях IV пересмотра. Отмечалось, что у большинства пациентов при полном соответствии критериям диагностики СРК и отсутствии тревожных признаков необходимость инструментального обследования может быть минимальной [10]. Рекомендации ACG в отношении позитивной диагностики СРК отличаются от Римских критериев IV пересмотра более акцентированным вниманием к этому вопросу. Авторы консенсуса ACG обосновывают свой подход ссылкой на ряд работ, в которых было продемонстрировано, что дополнительные инструментальные исследования не имеют значительной диагностической ценности у большинства больных СРК без симптомов тревоги [11, 12].

В контексте обсуждения вопроса о позитивной диагностической стратегии следует напомнить перечень симптомов тревоги, которые позволяют предполагать у пациентов наличие органических заболеваний кишечника. Сейчас к ним принято относить: необъяснимую потерю в весе (больше 10% за последние 3 мес.); присутствие крови в стуле, не вызванную геморроем или анальной трещиной; появление симптомов у пациента в ночное время; лихорадку в ассоциации с кишечными симптомами; семейную историю случаев колоректального рака, воспалительных заболеваний кишечника или целиакии; появление симптомов, позволяющих предполагать патологию кишечника у лиц старше 50 лет [13].

Следует заметить, что рекомендации ACG не ставят под сомнение подход Римских критериев IV пересмотра к определению симптомов, позволяющих диагностировать СРК. Римский консенсус IV пересмотра рекомендует для диагностики СРК выделять повторяющуюся абдоминальную боль, которая беспокоит пациента не реже 1 дня в нед. в течение последних трех месяцев, ассоциированную с двумя или более из следующих критериев:

- 1) связь с дефекацией,
- 2) ассоциация с изменениями частоты стула,
- 3) ассоциация с изменениями формы стула [10].

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России (АКР) по диагностике и лечению СРК, опубликованные в 2017 г., находятся в полном соответствии с точкой зрения на этот вопрос Римских критериев IV пересмотра [14].

Положение 1 ACG [8]. Авторы гайдлайна рекомендуют серологическое исследование, чтобы исключить целиакию у пациентов с СРК с преобладанием диареи.

Обоснованием для этой рекомендации является достаточно высокая распространенность целиакии, по данным современного метаанализа, которая достигает в Северной Америке 1,4% [15], а также повышенная вероятность диагностики целиакии у пациентов с симптомами СРК по сравнению с лицами без гастроэнтерологической симптоматики [16].

Положение 2 ACG [8]. Авторы гайдлайна предлагают проводить определение фекального кальпротектина (или фекального лактоферрина) и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов без тревожных симптомов с СРК и диареей, чтобы исключить воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

Необходимо помнить, что при наблюдении более 5 лет частота диагностики ВЗК у пациентов с симптомами СРК в 5 раз выше, чем у лиц без СРК [17]. Обычно для исключения ВЗК применялись серологические тесты с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и СРБ. Но современный метаанализ обнаружил, что СОЭ не имеет диагностической ценности для верификации ВЗК, тогда как регистрация СРБ была эффективна для этой цели [18]. Диагностическая ценность определения фекального каль-

протектина и фекального лактоферрина для выявления лиц с возможным ВЗК в настоящее время не подвергается сомнению [19].

Положение 3 ACG [8]. Авторы гайдлайна не рекомендуют рутинный анализ стула на кишечные патогены у всех пациентов с СРК.

Следует заметить, что в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) высказывается другое мнение по ведению пациентов с функциональной диареей и СРК с преобладанием диареи, согласно которому таким пациентам рекомендуется выполнять тест для диагностики лямблиоза [4]. По мнению авторов статьи, подход ACG совершенно неприменим для России, т. к. в нашей стране частота выявления дифиллоботриоза, лямблиоза и описторхоза является весьма высокой. С нашей точки зрения, одной из важных диагностических задач у пациентов с СРК в России является настойчивый поиск гельминтной инвазии [20].

Положение 7 ACG [8]. Авторы гайдлайна полагают, что категоризация пациентов на основе определения точного подтипа СРК улучшает терапию пациентов.

Для точного разделения пациентов с СРК по подтипу рекомендуется следующее:

1. Преобладающую консистенцию стула можно определить по Бристольской шкале формы стула (*рис.*). В случае сочетания болевого синдрома с формой стула 1 и 2 диагностируют СРК с преобладанием запора (СРК-З). При комбинации боли с формой стула типа 6 или 7 определяется СРК с преобладанием диареи (СРК-Д). При неустойчивом характере стула диагностируется СРК смешанного типа (СРК-С). Таким образом, решение о подтипе СРК принимается в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра [10].

2. Определение консистенции стула необходимо проводить в дни, когда пациент сообщает об отклонениях от нормального стула.

Положения 12, 14 ACG [8]. Авторы гайдлайна предлагают ограничить использование спазмолитиков и пробиотиков для лечения общих симптомов СРК.

Следует заметить, что Римские критерии IV пересмотра содержат очень твердое позитивное отношение к применению спазмолитиков для лечения болевого синдрома у пациентов с СРК [10]. Большое значение для обоснования применения спазмолитиков для лечения СРК имеет Кокрейновский метаанализ, опубликованный в 2013 г. Авторы отобрали 29 исследований, включавших 2 333 пациента. Применение спазмолитиков позволило добиться улучшения в проявлении абдоминальной боли у 58% пациентов, тогда как в группе плацебо этот показатель составлял 46% ($p < 0,001$). При оценке общих симптомов улучшение при применении спазмолитиков было достигнуто у 57% пациентов, а при назначении плацебо – у 39% больных ($p < 0,0001$) [21]. Целесообразность применения спазмолитиков для лечения болевого синдрома у больных СРК поддерживается в ряде клинических обзоров [9, 22, 23], среди которых следует выделить работу с участием А. Ford и М. Camilleri в журнале Lancet в 2020 г. [24], и в рекомендациях РГА и АКР [14].

По вопросу применения пробиотиков у больных с СРК существует огромная доказательная база, которая приводится в большом метаанализе А.С. Ford et al., опубликованном в 2018 г. [25]. Из индивидуальных пробиотиков положительный эффект на глобальные симптомы СРК зарегистрирован для *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 [26, 27], *Escherichia coli* DSM 17252 [28, 29] и *Streptococcus faecium* [30]. Для комбинированных пробиотиков, включающих штаммы бифидобактерий, лактобактерий и *Streptococcus spp.*, доказано положительное влияние на общие симптомы СРК в ряде работ [31–33]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 400 взрослых пациентов с клинически выраженным СРК с диареей

● **Рисунок.** Бристольская шкала формы стула [10]

● **Figure.** Bristol bowel movement Shape Scale [10]



было доказано, что прием мультипробиотика Bio-Kult® (14 различных бактериальных штаммов, в Российской Федерации зарегистрирован под торговым наименованием Бак-Сет Форте, ADM Protexin, Великобритания) значительно уменьшал степень выраженности абдоминальной боли. Уменьшение боли на 69% для пробиотика в сравнении с 47% для плацебо было статистически значимым ($p < 0,001$) [34]. В данном исследовании среднее значение общего показателя СРК-COT (система оценки степени тяжести), достигнутое в течение 30 дней терапии, было равно 145 баллам и повышалось до 200 баллов спустя 16 нед. лечения. Результаты применения Bio-Kult® были значительно более эффективными, чем действие пробиотика с одним [35] или несколькими штаммами бактерий [31].

Необходимо подчеркнуть, что Римский консенсус IV пересмотра, безусловно, поддерживает применение пробиотиков для лечения пациентов с СРК. Аналогичная точка зрения содержится в клинических рекомендациях РГА и АКР [14], которая опирается на результаты метаанализов, среди которых надо выделить исследование под руководством A. Ford et al., в котором были проанализированы итоги 43 рандомизированных контролируемых исследований [36, 37]. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и РГА по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых указывают на эффективность *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843), *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Bifidobacterium longum* (infantis) 35624 и других штаммов [38]. В целом, несмотря на наличие определенной дискуссии по терапии СРК [5, 7], мы полагаем, что у практических врачей в России пока нет достаточных оснований для изменения отношения к применению спазмолитиков и пробиотиков для лечения пациентов с СРК.

Положение 20 ACG [8]. Авторы гайдлайна рекомендуют использовать рифаксимин для лечения общих симптомов СРК с преобладанием диареи.

Эффективность рифаксимины подтверждена в метаанализе, который обобщил 5 контролируемых исследований с применением рифаксимины у пациентов с СРК-Д. Препарат продемонстрировал значительный положительный эффект в сравнении с плацебо [25]. Подтверждают эффективность рифаксимины для лечения пациентов с СРК-Д и рекомендации FDA [7].

Положение 23 ACG [8]. Авторы гайдлайна рекомендуют использовать трициклические антидепрессанты для лечения общих симптомов СРК.

Применение трициклических антидепрессантов для лечения СРК имеет достаточную доказательную базу, несмотря на наличие заметных побочных эффектов, к которым относят сухость во рту, сухость глаз, задержку мочи и сердечную аритмию [39, 40].

Консенсус ACG предлагает ряд новых лекарственных препаратов для лечения пациентов с СРК, но только для двух групп лекарственных препаратов рекомендации оцениваются как сильные с достаточной доказательной базой. В частности, речь идет об активаторах хлоридных каналов (положение 16) и активаторах гуанилатциклазы (положение 17).

Из активаторов хлоридных каналов наиболее изучен лебипростон, являющийся аналогом простагландина E-1, активирующий хлоридные каналы второго типа, расположенные в апикальных мембранах эпителиальных клеток кишечника. Активация этих рецепторов увеличивает секрецию и перистальтику кишечника. Эффективность лебипростона в сравнении с плацебо была подтверждена в высококачественном метаанализе [39]. Среди активаторов гуанилатциклазы наилучшим образом изучен линаклотид, который применяется для лечения СРК с преобладанием запора. Эффективность этого препарата в сравнении с плацебо подтверждена в ряде исследований [41, 42].

Следует заметить, что в последнее время уделяется большое внимание модификации диеты в ведении пациентов с СРК [43, 44]. К сожалению, рекомендации ACG не уделяют значительного внимания этому вопросу [8]. В частности, в консенсусе ACG не уделено должного внимания клетчатке как базовому элементу немедикаментозной коррекции при запорах и СРК с запором. В то же время в рекомендациях РГА применению препаратов на основе семян подорожника (псиллиум) отводится не последнее место. Отличительной особенностью псиллиума является то, что он практически полностью (на 80–85%) состоит из клетчатки, которая при контакте с водой превращается в мягкий гель. Псиллиум смягчает твердый стул при запорах, нормализует жидкий стул при диарее и нормализует форму стула у пациентов с СРК, купируя гастроинтестинальную симптоматику. Недавний метаанализ, в котором оценивали пищевые добавки с клетчаткой в 14 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 906 пациентов с СРК-З, показал, что пищевые добавки с растворимой клетчаткой (особенно с псиллиумом) эффективны в улучшении общих симптомов СРК-З по сравнению с плацебо [45]. Длинно- и среднецепочечные растворимые и умеренно ферментируемые пищевые волокна (псиллиум) имеют документально подтвержденные эффекты в лечении и могут улучшить общие симптомы у пациентов с СРК [46, 47]. Добавки с этим типом пищевых волокон следует рекомендовать пациентам со всеми подтипами СРК, а именно СРК-Д, СРК-С и СРК-З.

Максимальное количество растворимой клетчатки представлено в биологически активной добавке Фитомуцил Норм, содержащей 4,5 г псиллиума (*Plantago psyllium*) и 0,5 г сухой мякоти чернослива (*Prunus domestica*). В Фитомуциле содержится в 4 раза больше растворимых волокон, чем в обыкновенных отрубях. Растворимые волокна Фитомуцила в кишечнике впитывают воду, разбухают, превращаются в слизистый гель и размягчают стул, что способствует его легкому выведению. Нерастворимые пищевые волокна механически стимулируют стенки кишечника, активизируя перистальтику. В составе препарата нет сенны, поэтому его очищающий эффект не сопровождается спастическими болями или императивными позывами; регулярная работа кишечника восстанавливается естественным образом, а опорожнение происходит предсказуемо и комфортно. Помимо слабительного, Фитомуцил Норм обладает также пребиотическим и обволакивающим действиями. Комбинация псиллиума и чернослива, компонентов с обширной доказательной базой, может широко

применяться у пациентов с запорами, геморроем, СРК и другими функциональными нарушениями пищеварения в разных возрастных группах, в т. ч. у беременных и лактирующих женщин как средство первой линии [48].

В контексте модификации питания следует обратить внимание на клинические рекомендации РГА и АКР, в которых зафиксированы простые, но важные положения: целесообразно принимать пищу регулярно, по возможности в одно и то же время, не допуская выраженной аритмии во времени приема пищи; рекомендовать пациентам вести пищевой дневник для определения продуктов, увеличивающих выраженность заболевания; при наличии показаний рассматривать назначение аглютеновой диеты, диеты с низким содержанием олиго- и моносахаридов и полиолов. Наш опыт показывает, что лечащему врачу важно понимать, что влияние на пациентов различных пищевых продуктов является сугубо индивидуальным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует еще раз подчеркнуть очень высокую динамику исследования функциональных расстройств пищеварительного тракта. Распространенность СРК после введения Римских критериев IV пересмотра в различных регионах мира оценивается в районе 10–15% [24]. Развиваются новые

взгляды на патофизиологию, которая приводит к изменению подходов к диагностике и лечению СРК [49]. Новые рекомендации ACG в значительной степени совпадают в трактовке основных лечебных и диагностических технологий с точкой зрения FDA и AGA [4, 5, 7, 8, 19]. В определенной степени можно согласиться с мнением о возможности применения позитивной диагностической стратегии, которая позволяет на основании внимательного клиничко-анамнестического анализа и отсутствия тревожных симптомов ограничить применение инструментального обследования. Безусловно, при наличии подозрений на наличие органической патологии инструментальное обследование необходимо осуществлять в полном объеме. Дискуссия об ограничении применения спазмолитиков и пробиотиков для лечения СРК [5, 7, 8] не поддерживается Римскими критериями IV пересмотра, современными клиническими обзорами и российскими национальными рекомендациями [10, 14, 24]. Следует считать, что клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК в настоящее время являются основным документом, регламентирующим ведение пациентов с СРК в нашей стране.



Поступила / Received 17.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2021

Принята в печать / Accepted 05.04.2021

Список литературы

1. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99.e3–114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
2. Ma C., Congly S.E., Novak K.L., Belletratti P.J., Raman M., Woo M. et al. Epidemiologic Burden and Treatment of Chronic Symptomatic Functional Bowel Disorders in the United States: A Nationwide Analysis. *Gastroenterology*. 2021;160(1):88.e4–98.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.041.
3. Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13957. doi: 10.1111/nmo.13957.
4. Smalley W., Falck-Ytter C., Carrasco-Labra A., Wani S., Lytvyn L., Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157(3):851–854. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.004.
5. Su G.L., Ko C.W., Bercik P., Falck-Ytter Y., Sultan S., Weizman A.V., Morgan R.L. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):697–705. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
6. Chey W.D., Keefer L., Whelan K., Gibson P.R. Behavioral and Diet Therapies in Integrated Care for Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2021;160(1):47–62. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.099.
7. Brenner D.M., Sayuk G.S. Current US Food and Drug Administration-Approved Pharmacologic Therapies for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Adv Ther*. 2020;37(1):83–96. doi: 10.1007/s12325-019-01116-z.
8. Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M., Chey W.D., Keefer L.A., Long M.D., Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17–44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036.
9. Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2566–2578. doi: 10.1056/NEJMr1607547.
10. 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.
11. Sood R., Camilleri M., Gracie D.J., Gold M.J., To N., Law G.R., Ford A.C. Enhancing Diagnostic Performance of Symptom-Based Criteria for Irritable Bowel Syndrome by Additional History and Limited Diagnostic Evaluation. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(10):1446–1454. doi: 10.1038/ajg.2016.308.
12. Begtrup L.M., Engsbjerg A.L., Kjeldsen J., Larsen P.V., de Muckadell O.S., Bytzer P., Jarbol D.E. A Positive Diagnostic Strategy Is Noninferior to a Strategy of Exclusion for Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):956.e1–962.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.038.
13. Enck P., Aziz Q., Barbara G., Farmer A.D., Fukudo S., Mayer E.A. et al. Irritable Bowel Syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14.
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. Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H. et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823.e2–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
16. Spiegel B.M., DeRosa V.P., Gralnek I.M., Wang V., Dulai G.S. Testing for Celiac Sprue in Irritable Bowel Syndrome with Predominant Diarrhea: A Cost-Effectiveness analysis. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1721–1732. doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.012.
17. Porter C.K., Cash B.D., Pimentel M., Akinseye A., Riddle M.S. Risk of Inflammatory Bowel Disease Following a Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:55. doi: 10.1186/1471-230X-12-55.
18. Menees S.B., Powell C., Kurlander J., Goel A., Chey W.D. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):444–454. doi: 10.1038/ajg.2015.6.
19. Carrasco-Labra A., Lytvyn L., Falck-Ytter Y., Surawicz C.M., Chey W.D. AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157(3):859–880. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.014.
20. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Гилюк А.В., Васютин А.В., Коленчукова О.А., Ржавичева О.С. и др. Диагностика, клиника и лечение описторхоза. *Доктор.Ру*. 2019;(8):49–53. doi: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53.
21. Ruepert L., Quatero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking Agents, Antispasmodics and Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
22. Moayyedi P., Mearin F., Azpiroz F., Andresen V., Barbara G., Corsetti M. et al. Irritable Bowel Syndrome Diagnosis and Management: A Simplified Algorithm for Clinical Practice. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(6):773–788. doi: 10.1177/2050640617731968.
23. Simrén M., Törnblom H., Palsson O.S., Whitehead W.E. Management of the Multiple Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):112–122. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30116-9.
24. Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–1688. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
25. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley E.M.M., Moayyedi P. Systematic Review with Meta-Analysis: the Efficacy of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics

- and Antibiotics in Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044–1060. doi: 10.1111/apt.15001.
26. Nobaek S., Johansson M.L., Molin G., Ahnér S., Jeppsson B. Alteration of Intestinal Microflora Is Associated with Reduction in Abdominal Bloating and Pain in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(5):1231–1238. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02015.x.
 27. Ducrotte P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical Trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) Improves Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(30):4012–4018. doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4012.
 28. Kruis W., Chrubasik S., Boehm S., Stange C., Schulze J. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Study Therapeutic Effects of Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in Subgroups of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(4):467–474. doi: 10.1007/s00384-011-1363-9.
 29. Enck P., Zimmermann K., Menke G., Klosterhalfen S. Randomized Controlled Treatment Trial of Irritable Bowel Syndrome with a Probiotic *E. coli* Preparation (DSM17252) Compared to Placebo. *Z Gastroenterol.* 2014;52(1):64. doi: 10.1055/s-0034-1366796.
 30. Gade J., Thorn P. Paragurt for Patients with Irritable Bowel Syndrome. A Controlled Clinical Investigation from General Practice. *Scand J Prim Health Care.* 1989;7(1):23–26. doi: 10.3109/02813438909103666.
 31. Sisson G., Ayis S., Sherwood R.A., Bjarnason I. Randomised Clinical Trial: A Liquid Multi-Strain Probiotic vs. Placebo in the Irritable Bowel Syndrome – A 12 Week Double-Blind Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(1):51–62. doi: 10.1111/apt.12787.
 32. Ludidi S., Jonkers D.M., Koning C.J., Kruimel J.W., Mulder L., van der Vaart I.B. et al. Randomized Clinical Trial on the Effect of a Multispecies Probiotic on Visceroperception in Hypersensitive IBS Patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):705–714. doi: 10.1111/nmo.12320.
 33. Cha B.K., Jung S.M., Choi C.H., Song I.D., Lee H.W., Kim H.J. et al. The Effect of a Multispecies Probiotic Mixture on the Symptoms and Fecal Microbiota in Diarrhea-Dominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(3):220–227. doi: 10.1097/MCG.0b013e31823712b1.
 34. Ishaque S.M., Khosruzzaman S.M., Ahmed D.S., Sah M.P. A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of a Multi-Strain Probiotic Formulation (Bio-Kult®) in the Management of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):71. doi: 10.1186/s12876-018-0788-9.
 35. Lyra A., Hillilä M., Huttunen T., Männikkö S., Taalikka M., Tennilä J. et al. Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Improves Equally with Probiotic and Placebo. *World J Gastroenterol.* 2016;22(48):10631–10642. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10631.
 36. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. Efficacy of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1547–1561. doi: 10.1038/ajg.2014.202.
 37. Tiequn B., Guanqun C., Shuo Z. Therapeutic Effects of *Lactobacillus* in Treating Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *Intern Med.* 2015;54(3):243–249. doi: 10.2169/internalmedicine.54.2710.
 38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(2):76–89. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89.
 39. Ford A.C., Moayyedi P., Chey W.D., Harris L.A., Lacy B.E., Saito Y.A., Quigley E.M.M. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113 (2 Suppl.):1–18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x.
 40. Xie C., Tang Y., Wang Y., Yu T., Wang Y., Jiang L., Lin L. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0127815. doi: 10.1371/journal.pone.0127815.
 41. Shah E.D., Kim H.M., Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):329–338. doi: 10.1038/ajg.2017.495.
 42. Atluri D.K., Chandar A.K., Bharucha A.E., Falck-Ytter Y. Effect of Linaclotide in Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(4):499–509. doi: 10.1111/nmo.12292.
 43. Dimidi E., Whelan K. Food Supplements and Diet as Treatment Options in Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(8):e13951. doi: 10.1111/nmo.13951.
 44. Singh R., Salem A., Nanavati J., Mullin G.E. The Role of Diet in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(1):107–137. doi: 10.1016/j.gtc.2017.10.003.
 45. Moayyedi P., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. The Effect of Fiber Supplementation on Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1367–1374. doi: 10.1038/ajg.2014.195.
 46. Eswaran S., Muir J., Chey W.D. Fiber and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:718–727. doi: 10.1038/ajg.2013.63.
 47. El-Salhy M., Ystad S.O., Mazzawi T., Gundersen D. Dietary Fiber in Irritable Bowel Syndrome (Review). *Int J Mol Med.* 2017;40(3):607–613. doi: 10.3892/ijmm.2017.3072.
 48. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Роль пищевых волокон в коррекции пищеварения и запоров различной этиологии. *Медицинский совет.* 2019;(14):99–106. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-99-106.
 49. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA.* 2021;325(9):865–877. doi: 10.1001/jama.2020.22532.

References

1. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021;160(1):99.e3–114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
2. Ma C., Congly S.E., Novak K.L., Belletrutti P.J., Raman M., Woo M. et al. Epidemiologic Burden and Treatment of Chronic Symptomatic Functional Bowel Disorders in the United States: A Nationwide Analysis. *Gastroenterology.* 2021;160(4):88.e4–98.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.041.
3. Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(11):e13957. doi: 10.1111/nmo.13957.
4. Smalley W., Falck-Ytter C., Carrasco-Labra A., Wani S., Lytvyn L., Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology.* 2019;157(3):851–854. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.004.
5. Su G.L., Ko C.W., Bercik P., Falck-Ytter Y., Sultan S., Weizman A.V., Morgan R.L. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2020;159(2):697–705. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
6. Chey W.D., Keefer L., Whelan K., Gibson P.R. Behavioral and Diet Therapies in Integrated Care for Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2021;160(1):47–62. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.099.
7. Brenner D.M., Sayuk G.S. Current US Food and Drug Administration-Approved Pharmacologic Therapies for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Adv Ther.* 2020;37(1):83–96. doi: 10.1007/s12325-019-01116-z.
8. Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M., Chey W.D., Keefer L.A., Long M.D., Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):17–44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036.
9. 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.
10. 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.
11. Sood R., Camilleri M., Gracie D.J., Gold M.J., To N., Law G.R., Ford A.C. Enhancing Diagnostic Performance of Symptom-Based Criteria for Irritable Bowel Syndrome by Additional History and Limited Diagnostic Evaluation. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(10):1446–1454. doi: 10.1038/ajg.2016.308.
12. Begtrup L.M., Engsborg A.L., Kjeldsen J., Larsen P.V., de Muckadell O.S., Bytzer P., Jarbøl D.E. A Positive Diagnostic Strategy Is Noninferior to a Strategy of Exclusion for Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):956.e1–962.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.038.
13. Enck P., Aziz Q., Barbara G., Farmer A.D., Fukudo S., Mayer E.A. et al. Irritable Bowel Syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14.
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 gastroenterologii, 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. Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H. et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823.e2–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
16. Spiegel B.M., DeRosa V.P., Gralnek I.M., Wang V., Dulai G.S. Testing for Celiac Sprue in Irritable Bowel Syndrome with Predominant Diarrhea: A Cost-Effectiveness analysis. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1721–1732. doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.012.
17. Porter C.K., Cash B.D., Pimentel M., Akinseye A., Riddle M.S. Risk of Inflammatory Bowel Disease Following a Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:55. doi: 10.1186/1471-230X-12-55.
18. Menees S.B., Powell C., Kurlander J., Goel A., Chey W.D. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):444–454. doi: 10.1038/ajg.2015.6.
19. Carrasco-Labra A., Lytvyn L., Falck-Ytter Y., Surawicz C.M., Chey W.D. AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and

- Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157(3):859–880. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.014.
20. Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Gilyuk A.V., Vasyutin A.V., Kolenchukova O.A., Rzhavicheva O.S. et al. Opisthorchiasis: diagnostics, Clinical Manifestations, and Management. *Doctor.Ru*. 2019;(8):49–53. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53.
 21. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking Agents, Antispasmodics and Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
 22. Moayyedi P., Mearin F., Azpiroz F., Andresen V., Barbara G., Corsetti M. et al. Irritable Bowel Syndrome Diagnosis and Management: A Simplified Algorithm for Clinical Practice. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(6):773–788. doi: 10.1177/2050646017731968.
 23. Simrén M., Törnblom H., Palsson O.S., Whitehead W.E. Management of the Multiple Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):112–122. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30116-9.
 24. Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–1688. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
 25. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley E.M.M., Moayyedi P. Systematic Review with Meta-Analysis: the Efficacy of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics and Antibiotics in Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044–1060. doi: 10.1111/apt.15001.
 26. Nobaek S., Johansson M.L., Molin G., Åhrné S., Jeppsson B. Alteration of Intestinal Microflora Is Associated with Reduction in Abdominal Bloating and Pain in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(5):1231–1238. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02015.x.
 27. Ducrotte P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical Trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) Improves Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(30):4012–4018. doi: 10.3748/wjg.v18i30.4012.
 28. Kruis W., Chrubasik S., Boehm S., Stange C., Schulze J. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Study Therapeutic Effects of Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 in Subgroups of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(4):467–474. doi: 10.1007/s00384-011-1363-9.
 29. Enck P., Zimmermann K., Menke G., Klosterhalfen S. Randomized Controlled Treatment Trial of Irritable Bowel Syndrome with a Probiotic E-coli Preparation (DSM17252) Compared to Placebo. *Z Gastroenterol*. 2014;52(1):64. doi: 10.1055/s-0034-1366796.
 30. Gade J., Thorn P. Paragurt for Patients with Irritable Bowel Syndrome. A Controlled Clinical Investigation from General Practice. *Scand J Prim Health Care*. 1989;7(1):23–26. doi: 10.3109/02813438909103666.
 31. Sisson G., Ayis S., Sherwood R.A., Bjarnason I. Randomised Clinical Trial: A Liquid Multi-Strain Probiotic vs. Placebo in the Irritable Bowel Syndrome – A 12 Week Double-Blind Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):51–62. doi: 10.1111/apt.12787.
 32. Ludidi S., Jonkers D.M., Koning C.J., Kruimel J.W., Mulder L., van der Vaart I.B. et al. Randomized Clinical Trial on the Effect of a Multispecies Probiotic on Visceroperception in Hypersensitive IBS Patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):705–714. doi: 10.1111/nmo.12320.
 33. Cha B.K., Jung S.M., Choi C.H., Song I.D., Lee H.W., Kim H.J. et al. The Effect of a Multispecies Probiotic Mixture on the Symptoms and Fecal Microbiota in Diarrhea-Dominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(3):220–227. doi: 10.1097/MCG.0b013e31823712b1.
 34. Ishaque S.M., Khosruzzaman S.M., Ahmed D.S., Sah M.P. A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of a Multi-Strain Probiotic Formulation (Bio-Kult®) in the Management of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):71. doi: 10.1186/s12876-018-0788-9.
 35. Lyra A., Hillilä M., Huttunen T., Männikkö S., Taalikka M., Tennilä J. et al. Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Improves Equally with Probiotic and Placebo. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10631–10642. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10631.
 36. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. Efficacy of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547–1561. doi: 10.1038/ajg.2014.202.
 37. Tiequn B., Guanqun C., Shuo Z. Therapeutic Effects of Lactobacillus in Treating Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *Intern Med*. 2015;54(3):243–249. doi: 10.2169/internalmedicine.54.2710.
 38. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdalganieva D.I., Alekseenko S.A., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V. et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76–89. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89.
 39. Ford A.C., Moayyedi P., Chey W.D., Harris L.A., Lacy B.E., Saito Y.A., Quigley E.M.M. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2 Suppl):1–18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x.
 40. Xie C., Tang Y., Wang Y., Yu T., Wang Y., Jiang L., Lin L. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0127815. doi: 10.1371/journal.pone.0127815.
 41. Shah E.D., Kim H.M., Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(3):329–338. doi: 10.1038/ajg.2017.495.
 42. Atluri D.K., Chandar A.K., Bharucha A.E., Falck-Ytter Y. Effect of Linaclotide in Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(4):499–509. doi: 10.1111/nmo.12292.
 43. Dimidi E., Whelan K. Food Supplements and Diet as Treatment Options in Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(8):e13951. doi: 10.1111/nmo.13951.
 44. Singh R., Salem A., Nanavati J., Mullin G.E. The Role of Diet in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(1):107–137. doi: 10.1016/j.gtc.2017.10.003.
 45. Moayyedi P., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. The Effect of Fiber Supplementation on Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1367–1374. doi: 10.1038/ajg.2014.195.
 46. Eswaran S., Muir J., Chey W.D. Fiber and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:718–727. doi: 10.1038/ajg.2013.63.
 47. El-Salhy M., Ystad S.O., Mazzawi T., Gundersen D. Dietary Fiber in Irritable Bowel Syndrome (Review). *Int J Mol Med*. 2017;40(3):607–613. doi: 10.3892/ijmm.2017.3072.
 48. Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K. The Role of Dietary Fiber in the Correction of Digestion and Constipation of Various Etiologies. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):99–106. (In Russ.) doi: 10.21518/2017-701X-2019-14-99-106.
 49. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA*. 2021;325(9):865–877. doi: 10.1001/jama.2020.22532.

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; gastro@impr.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; tjulia@bk.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; gastro@impr.ru

Alexandr V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; alexander@kraslan.ru

Julia L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tjulia@bk.ru

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новые подходы к оптимизации фармакотерапии

Д.Н. Андреев✉, ORCID: 0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru

А.В. Заборовский, ORCID: 0000-0002-7923-9916, azabor@mail.ru

Е.Г. Лобанова, ORCID: 0000-0002-5815-2942, e.g.lobanova@mail.ru

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

Резюме

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются базисными лекарственными средствами при индукции и поддержании ремиссии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в заживлении эрозивных повреждений слизистой пищевода, а также в купировании симптоматики заболевания. Однако по данным литературы частота случаев клинической неэффективности ИПП, выражающейся частичным или полным сохранением имеющихся симптомов на фоне приема стандартных доз ИПП, составляет от 10 до 40%. Оптимизация терапии ГЭРБ у пациентов, рефрактерных к терапии ИПП, является трудной задачей. В большинстве случаев экспертами предлагаются увеличение дозы/кратности приема ИПП, переход на прием CYP2C19-независимых ИПП (рабепразол, эзомепразол, декслансопразол), добавление эзофагопротектора или прокинетики к терапии. Вместе с тем у ряда пациентов эти рекомендации имеют ограниченный эффект, что открывает перспективы поиска новых решений, связанных с оптимизацией терапии ГЭРБ. На настоящий момент появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств слизистой оболочки пищевода в генезе ГЭРБ и формировании рефрактерности. Межклеточные контакты обеспечивают целостность барьерной функции слизистой оболочки пищевода в целях ее протекции от различных экзогенных интрузивных веществ, обладающих детергентными свойствами. Кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода. Последнее приводит к повышению проницаемости слизистой, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ в подслизистый слой, где они стимулируют терминалы нервных волокон, играя роль в индукции и персистенции симптоматики заболевания. Вышеперечисленные данные актуализировали изучение эффективности цитопротективных препаратов, тропных к ЖКТ, в рамках комплексной терапии ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс, лечение, фармакотерапия, рефрактерность, ингибиторы протонной помпы, прокинетики, рабамипид

Для цитирования: Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новые подходы к оптимизации фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2021;(5):30–37. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-30-37.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastroesophageal reflux disease: new approaches to optimizing pharmacotherapy

Dmitry N. Andreev✉, ORCID: 0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru

Andrew V. Zaborovsky, ORCID: 0000-0002-7923-9916, azabor@mail.ru

Elena G. Lobanova, ORCID: 0000-0002-5815-2942, e.g.lobanova@mail.ru

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

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are baseline drugs for induction and maintenance of remission in gastroesophageal reflux disease (GERD). PPIs have proven to be highly effective in healing esophageal mucosal lesions and relieving the symptoms of the disease in most cases. However, according to the literature data, the incidence rate of clinical ineffectiveness of PPIs in the form of partial or complete persistence of current symptoms during administration of standard doses of PPIs ranges from 10 to 40%. Optimization of GERD therapy in PPI refractory patients is a significant challenge. In most cases, experts advise to increase a dose / dosage frequency of PPIs, switch to CYP2C19-independent PPIs (rabeprazole, esomeprazole, dexlansoprazole), add an esophagoprotective or promotility agents to therapy. At the same time, these recommendations have a limited effect in some patients, which opens up opportunities for looking for new solutions related to the optimization of GERD therapy. Today there is growing evidence of the relevance of the role of disruption of the cytoprotective and barrier properties of the esophageal mucosa in the genesis of GERD and the formation of refractoriness. Intercellular contacts ensure the integrity of the barrier function of the esophageal mucosa to protect it from various exogenous intraluminal substances with detergent properties. Acid-peptic attack in patients with GERD leads to alteration of the expression of some tight junction proteins in epithelial cells of the esophageal mucosa. The latter leads to increased mucosal permeability, which facilitates the penetration of hydrogen ions and other substances into the submucosal layer, where they stimulate the terminals of nerve fibers playing a role in the induction and persistence of the symptoms of the disease. The above evidence brought

up to date the effectiveness study of the cytoprotective drugs with tropism to the gastrointestinal tract, as part of the combination therapy of GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, reflux, treatment, pharmacotherapy, refractoriness, proton pump inhibitors, prokinetics, rebamipide

For citation: Andreev D.N., Zaborovsky A.V., Lobanova E.G. Gastroesophageal reflux disease: new approaches to optimizing pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):30–37. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-30-37.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах [1–3]. Согласно современному определению, ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, повреждающего слизистую оболочку дистального отдела пищевода, а также индуцирующего клиническую симптоматику заболевания (изжога и регургитация) [4, 5]. Сегодня выделяют два основных фенотипа ГЭРБ: эрозивный рефлюкс-эзофагит, выявляемый примерно у 30% пациентов, и неэрозивную рефлюксную болезнь, частота которой составляет около 70% случаев [6]. ГЭРБ может проявляться внепищеводными симптомами и симптомокомплексами (табл. 1), а также провоцировать обострения или ухудшать клиническое течение ряда других заболеваний, включая бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, а также синдром обструктивного апноэ сна [7–10]. Выраженная полиморфность клинических проявлений ГЭРБ, а также характерное хроническое течение оказывают негативное влияние на качество жизни больных [11, 12]. Важно отметить, что ГЭРБ является доказанным фактором риска пищевода Барретта (предраковое состояние) и аденокарциномы пищевода [13, 14]. Согласно недавнему метаанализу L.H. Eusebi et al. (2021), обобщившему результаты 44 исследований, частота гистологически верифицированного пищевода Барретта у пациентов с ГЭРБ составляет 7,2% (95% ДИ: 5,4–9,3) [14].

Текущие эпидемиологические данные свидетельствуют, что распространенность ГЭРБ варьирует от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную

тенденцию к росту во всех регионах мира [15, 16]. Согласно последнему метаанализу J.S. Nirwan et al. (2020), обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ: 12,47–15,56) [17]. Таким образом, около 1,03 млрд чел. во всем мире страдают от этого заболевания (рис. 1). При этом наиболее высокая частота ГЭРБ отмечается в странах Северной Америки – 19,55% (95% ДИ: 15,60–3,83), а низкая – в странах Азии – 12,92% (95% ДИ: 10,51–15,53) [17]. Избыточная масса тела и ожирение являются ведущими независимыми факторами риска развития ГЭРБ, повышающими внутрибрюшное давление и способствующими развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [1]. Самая низкая распространенность ГЭРБ выявлена у лиц с ИМТ < 18,5 кг/м² – 6,64% (95% ДИ: 3,40–110,82), тогда как самая высокая распространенность регистрировалась у лиц с ИМТ ≥ 30,0 кг/м² – 22,63% (95% ДИ: 17,33–128,41) [17]. На популяционном уровне частота ГЭРБ выше у женщин (ОШ 1,18, 95% ДИ: 1,15–1,20), лиц в возрасте от 35 до 59 лет (ОШ 1,17, 95% ДИ: 1,11–1,24), городских жителей (ОШ 2,227, 95% ДИ: 2,04–2,43), а также у лиц, регулярно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / ацетилсалициловую кислоту (ОШ 1,46, 95% ДИ: 1,33–1,60), газированные напитки (ОШ 1,29, 95% ДИ: 1,14–1,46) и кофе (ОШ 1,47, 95% ДИ: 1,36–1,59) [17]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6% и имеет факторы риска, аналогичные с присущими мировой популяции [18, 19].

ЗНАЧЕНИЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

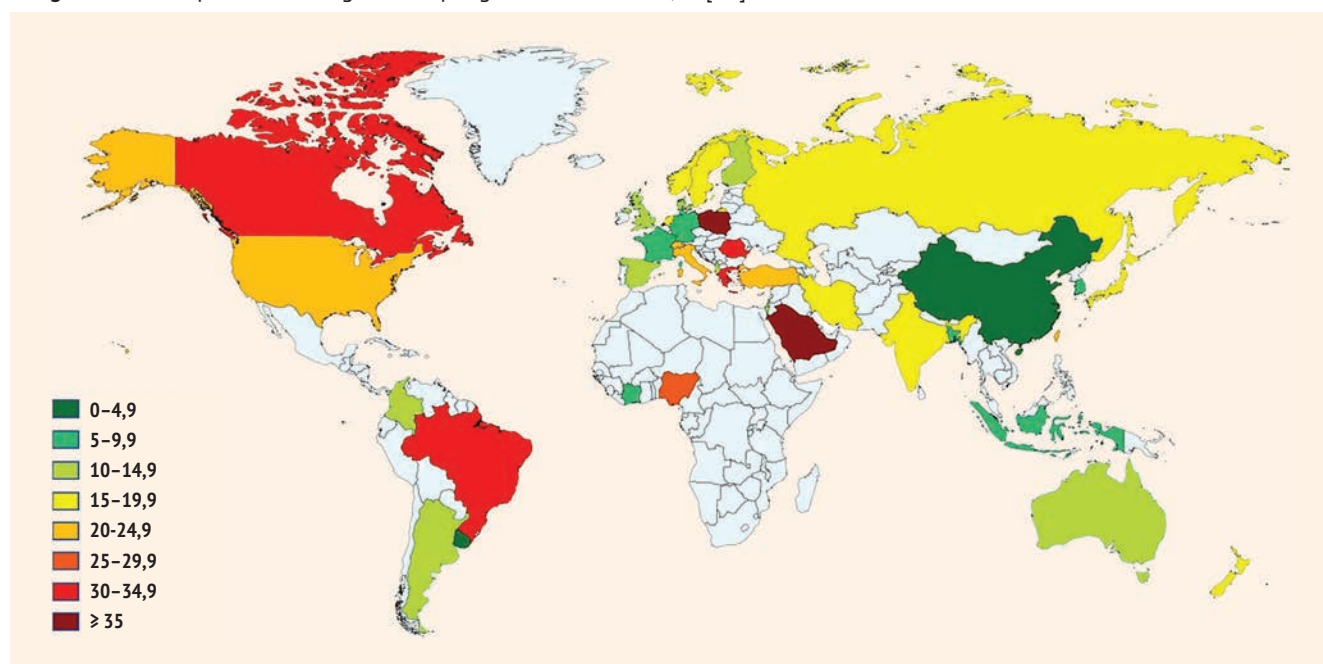
На сегодняшний день антисекреторная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИППП)

- **Таблица 1.** Клинические синдромы, ассоциированные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (Монреаль, 2005) [7]
- **Table 1.** Clinical syndromes associated with gastroesophageal reflux disease (Montreal, 2005) [7]

Пищеводные (эзофагеальные) синдромы		Внепищеводные (экстраэзофагеальные) синдромы	
Проявляющиеся исключительно симптомами	С повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Установлена связь с ГЭРБ	Предполагается связь с ГЭРБ
1. Классический рефлюксный синдром. 2. Синдром боли в грудной клетке	1. Рефлюкс-эзофагит. 2. Стриктуры пищевода. 3. Пищевод Барретта. 4. Аденокарцинома пищевода	Рефлюксной природы: 1. Кашель. 2. Ларингит. 3. Бронхиальная астма. 4. Эрозии зубной эмали	1. Фарингит. 2. Синуситы. 3. Идиопатический фиброз легких. 4. Рецидивирующий средний отит

● **Рисунок 1.** Глобальная распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, % [17]

● **Figure 1.** Global prevalence of gastroesophageal reflux disease, % [17]



является золотым стандартом фармакотерапии ГЭРБ, что отражено в ряде последних согласительных документов и рекомендаций (Американская коллегия гастроэнтерологов, 2013; Японское общество гастроэнтерологов, 2015; Всемирная организация гастроэнтерологов, 2017; Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2020) [4, 20–22]. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в заживлении эрозивных повреждений пищевода, а также купировании симптоматики заболевания [1, 4, 23, 24]. При этом главным успехом внедрения ИПП в клиническую практику в рамках лечения ГЭРБ стала достоверная возможность редукции кумулятивного риска развития неопластических изменений у пациентов на стадии пищевода Барретта при длительном применении этих препаратов [24, 25]. Недавний метаанализ Y. Chen et al. (2021), обобщивший результаты 12 исследований (155 769 пациентов), продемонстрировал, что применение ИПП ассоциировано со значительным снижением риска прогрессирования пищевода Барретта до дисплазии высокой степени / аденокарциномы пищевода (ОШ 0,47, 95% ДИ: 0,32–0,71) [26].

Одной из важных проблем фармакотерапии ГЭРБ на современном этапе развития медицины остается клиническая и/или эндоскопическая рефрактерность к ИПП [27, 28]. Согласно определению Российской гастроэнтерологической ассоциации (2020), термин «рефрактерная ГЭРБ» используется в случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса лечения (4–8 нед.) стандартной дозой ИПП (1 р/сут) [4]. В литературе общая частота случаев клинической неэффективности лечения больных ГЭРБ, выражающейся частичным или полным сохранением имеющихся симптомов на фоне приема стандартных доз ИПП, варьируется и составляет

от 10 до 40% [27, 28]. В систематическом обзоре H. El-Serag et al. (2010) было показано, что в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) в среднем у 28–32% пациентов остаются клинические признаки ГЭРБ, несмотря на проведенную терапию [29]. Более того, при анализе данных наблюдательных исследований этот показатель возрастает до 45% [29]. Достаточно убедительными являются результаты одного из метаанализов, обобщившего результаты 17 РКИ, в котором было показано, что применение ИПП приводило к разрешению симптоматики неэрозивной формы ГЭРБ лишь у 51,4% пациентов (95% ДИ: 0,433–0,595, $p = 0,0001$) [30]. Согласно современным литературным данным, причины рефрактерности ГЭРБ к ИПП крайне гетерогенны и включают в себя [28, 31, 32]:

- низкий комплаенс пациента;
- учащение спонтанных релаксаций НПС;
- недостаточный антисекреторный эффект ИПП (быстрый метаболизм препаратов, обусловленный полиморфизмом CYP2C19);
- грыжу пищеводного отверстия диафрагмы;
- гипотензию нижнего пищеводного сфинктера;
- нарушения эзофагеальной моторики;
- нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода.

Таким образом, определение причины рефрактерности требует комплексного обследования пациента [28, 33]. На сегодняшний день основными инструментальными методами верификации рефрактерной ГЭРБ являются эндоскопия с проведением биопсии, 24-часовая рН-импедансометрия, а также манометрия пищевода высокого разрешения [28, 33–35].

Оптимизация фармакотерапии ГЭРБ у пациентов, рефрактерных к терапии ИПП, является трудной задачей

в рутинной клинической практике. В большинстве случаев экспертами предлагаются увеличение дозы/кратности приема ИПП, переход на CYP2C19-независимые ИПП (рабепразол, эзомепразол, декслансопразол), добавление эзофагопротектора или прокинетики к терапии [36–40]. Недавний метаанализ L. Xi et al. (2021), обобщивший результаты 14 исследований (1 437 пациентов), продемонстрировал, что добавление прокинетики к ИПП способствует более выраженному регрессу симптоматики заболевания в сравнении с монотерапией ИПП (ОШ 1,185, 95% ДИ: 1,042–1,348, $p = 0,010$) [41]. Вместе с тем у ряда пациентов эти рекомендации имеют ограниченный эффект, что открывает перспективы поиска новых решений, связанных с оптимизацией терапии ГЭРБ.

ПОВЫШЕННАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СЛИЗИСТОЙ В ГЕНЕЗЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

На настоящий момент появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств слизистой оболочки пищевода в генезе ГЭРБ и формировании рефрактерности [37, 42]. Межклеточные контакты обеспечивают целостность барьерной функции слизистой оболочки пищевода в целях ее протекции от различных экзогенных внутрипросветных веществ, обладающих детергентными свойствами [43, 44]. Метаанализ полногеномных ассоциативных исследований, опубликованный в 2017 г., идентифицировал 30 локусов предрасположенности к ГЭРБ, большинство из которых ответственны за транслокацию ионов и эпителиальную проницаемость, связанную с межклеточными контактами [45]. Кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода [46–48]. Последнее приводит к повышению проницае-

мости слизистой, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ (включая пепсин и другие компоненты желчи при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе) в подслизистый слой пищевода, где они стимулируют терминали нервных волокон, играя роль в индукции и персистировании симптоматики заболевания [37, 42]. Действительно, повышенная эпителиальная проницаемость при ГЭРБ была выявлена в ряде работ, опубликованных к настоящему времени (табл. 2) [46, 47, 49–52].

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Вышеперечисленные данные актуализировали изучение эффективности цитопротективных препаратов, тропных к ЖКТ, в рамках комплексной терапии ГЭРБ, включая ребамипид [53, 54]. Основным механизмом действия ребамипида являются регуляция синтеза эндогенных простагландинов и опосредованное увеличение скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой [55–57]. Помимо этого, препарат обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, нормализует уровень медиаторов воспаления, способствует улучшению кровоснабжения слизистой, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток [55, 57].

В сравнительном экспериментальном исследовании с применением ребамипида на модельных животных с ГЭРБ было продемонстрировано его синергическое действие с ИПП в рамках восстановления защитного баланса слизистой оболочки пищевода, что выражалось в увеличении экспрессии белков клаудина-3 и клаудина-4 в группе животных, получавших комбинацию ИПП с ребамипидом [58]. Клинические исследования эффективности ребамипида в рамках комплексной терапии ГЭРБ в настоящее время немногочисленны, однако демонстрируют положи-

● **Таблица 2.** Повышенная эпителиальная проницаемость при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

● **Table 2.** Increased epithelial permeability in gastroesophageal reflux disease

Исследование, год	Методика изучения биопсий слизистой	Результат
N.A. Tobey et al., 1996 [49]	Трансмиссионная электронная микроскопия	Диаметр межклеточных пространств был значительно больше в образцах от пациентов ГЭРБ в сравнении с группой контроля
R. Caviglia et al., 2007 [50]	Трансмиссионная электронная микроскопия	У всех пациентов с НЭРБ средний диаметр межклеточных пространств в дистальном и проксимальном отделе пищевода был 2–3 раза больше по сравнению с контрольной группой
B. Jovov et al., 2011 [51]	Вестерн-блот и иммуногистохимический анализ	У пациентов с ГЭРБ отмечается повышенная парацеллюлярная проницаемость эпителия, связанная с деградацией E-кадгерина
K. Mönkemüller et al., 2012 [46]	Гистопатологическое исследование; анализ экспрессии генов белков плотных контактов	У пациентов с подтвержденной ГЭРБ наблюдались достоверные изменения в виде расширения межклеточных промежутков слизистой оболочки пищевода по сравнению с контрольной группой
E.V. Björkman et al., 2013 [52]	Вестерн-блот и иммуногистохимический анализ	У пациентов с ГЭРБ были значительно снижены уровни клаудина-1 и клаудина-4
P.W. Weijenberg et al., 2014 [47]	Исследование трансэпителиального сопротивления и трансэпителиальной проницаемости	Целостность слизистой оболочки была значительно нарушена у пациентов с эзофагитом, что демонстрировалось более высокой трансэпителиальной проницаемостью и более низким внеклеточным импедансом

тельное влияние включения данного препарата в комплексную терапию пациентов с ГЭРБ [53, 54]. В проспективном рандомизированном исследовании N. Yoshida et al. (2010) было показано, что совместное применение лансопризола и ребамипида способствовало более выраженному снижению частоты рецидивов ГЭРБ в течение 12-месячного периода наблюдения в сравнении с монотерапией лансопризолом [59]. Так, у 52,4% пациентов, принимавших лансопризол, наблюдались рецидивы симптомов ГЭРБ, тогда как в группе комбинированной терапии этот показатель составил 20% ($p < 0,05$) [59]. В крупном мультицентровом исследовании S.J. Hong et al. (2016) с участием 501 пациента с ГЭРБ было продемонстрировано, что комбинация эзомепразола и ребамипида оказалась более эффективной при купировании симптоматики заболевания, нежели монотерапия эзомепразолом по данным специальных опросников [60]. Среднее уменьшение общего количества симптомов через 4 нед. лечения составило $-18,1 \pm 13,8$ балла в группе комбинированной терапии и $-15,1 \pm 11,9$ балла в группе монотерапии ($p = 0,011$). По сравнению с исходным уровнем отмечался более выраженный регресс симптоматики ГЭРБ в группе комбинированной терапии по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ($-8,4 \pm 6,6$ против $-6,8 \pm 5,9$, $p = 0,009$) [60].

В мультидисциплинарном национальном консенсусе, посвященном синдрому повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике (2021), подчеркивается, что расширение клеточных пространств эпителия пищевода и повышение его проницаемости являются одним из важных звеньев патогенеза ГЭРБ. В то же время использование ребамипида в терапии ГЭРБ открывает новые перспективы в лечении этого заболевания ввиду

наличия у данного препарата уникального механизма действия, направленного на устранение основных звеньев патогенеза заболевания, включая синдром повышенной эпителиальной проницаемости [61]. Ребамипид включен в последние клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2020), где указывается возможность комбинированной терапии (ИПП и ребамипид) [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на настоящий момент появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств слизистой оболочки пищевода в генезе ГЭРБ и формировании рефрактерности. Межклеточные контакты обеспечивают целостность барьерной функции слизистой оболочки пищевода в целях ее протекции от различных экзогенных внутрипросветных веществ, обладающих детергентными свойствами. Кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода. Последнее приводит к повышению проницаемости слизистой, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ в подслизистый слой, где они стимулируют терминали нервных волокон, играя роль в индукции и персистенции симптоматики заболевания. Вышеперечисленные данные актуализировали изучение эффективности цитопротективных препаратов, тропных к ЖКТ, в рамках комплексной терапии ГЭРБ, включая ребамипид.



Поступила / Received 17.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2021
Принята в печать / Accepted 05.04.2021

Список литературы

1. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 648 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
2. Pandit S., Boktor M., Alexander J.S., Becker F., Morris J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Clinical Overview for Primary Care Physicians. *Pathophysiology*. 2018;25(1):1–11. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.09.001.
3. Ofman J.J. The Economic and Quality-of-Life Impact of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3 Suppl.):S8–S14. doi: 10.1016/s0002-9270(03)00010-8.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
5. Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 80 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970446744.html>.
6. Savarino E., Marabotto E., Bodini G., Pellegatta G., Coppo C., Giambruno E. et al. Epidemiology and Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(3):175–183. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02383-2.
7. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
8. Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B. The Association between Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Asthma: A Systematic Review. *Gut*. 2007;56(12):1654–1664. doi: 10.1136/gut.2007.122465.
9. Huang C., Liu Y., Shi G. A Systematic Review with Meta-Analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):2. doi: 10.1186/s12890-019-1027-z.
10. Wu Z.H., Yang X.P., Niu X., Xiao X.Y., Chen X. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Sleep Breath*. 2019;23(2):389–397. doi: 10.1007/s11325-018-1691-x.
11. Maleki I., Masoudzadeh A., Khalilian A., Daheshpour E. Quality of Life in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease in an Iranian Population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(2):96–100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017503/>.
12. Gorczyca R., Pardak P., Pękala A., Filip R. Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on the Quality of Life of Polish Patients. *World J Clin Cases*. 2019;7(12):1421–1429. doi: 10.12998/wjcc.v7.i12.1421.
13. Cook M.B., Corley D.A., Murray L.J., Liao L.M., Kamangar F., Ye W. et al. Gastroesophageal Reflux in Relation to Adenocarcinomas of the Esophagus: A Pooled Analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One*. 2014;9(7):e103508. doi: 10.1371/journal.pone.0103508.
14. Eusebi L.H., Ciota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global Prevalence of Barrett's Esophagus and Esophageal Cancer in Individuals with Gastro-Oesophageal Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*. 2021;70(3):456–463. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321365.
15. Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T., Roark R., Bilal M., Reep G. Natural History, Pathophysiology and Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease. *Dis Mon*. 2020;66(1):100848. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001.
16. 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.

17. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
18. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулжаков Р.А. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45–50. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
19. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikov I., Vasiliev Y. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2): 159–165. doi: 10.1111/dote.12310.
20. 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; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
21. 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(8):751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.
22. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–478. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854.
23. Akiyama J., Kuribayashi S., Baeg M.K., de Bortoli N., Valitova E., Savarino E.V. et al. Current and Future Perspectives in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1434(1):70–83. doi: 10.1111/nyas.13850.
24. Ratcliffe E.G., Jankowski J.A. Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett Esophagus: An Overview of Evidence-Based Guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(7–8):516–525. doi: 10.20452/pamw.14828.
25. Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W., Biermann K., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Bruno M.J. Proton Pump Inhibitors Reduce the Risk of Neoplastic Progression in Patients with Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):382–388. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.014.
26. Chen Y., Sun C., Wu Y., Chen X., Kailas S., Karadsheh Z. et al. Do Proton Pump Inhibitors Prevent Barrett's Esophagus Progression to High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma? An Updated Meta-Analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021. doi: 10.1007/s00432-021-03544-3.
27. Roman S., Mion F. Refractory GERD, Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:99–103. doi: 10.1016/j.coph.2018.09.001.
28. Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.003.
29. El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic Review: Persistent Reflux Symptoms on Proton Pump Inhibitor Therapy in Primary Care and Community Studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):720–737. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x.
30. Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang J. et al. Proton Pump Inhibitor for Non-Erosive Reflux Disease: A Meta-Analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8408–8419. doi: 10.3748/wjg.v19.i45.8408.
31. Yadlapati R., DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15–27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.
32. Guwadi C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern Diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
33. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. doi: 10.17116/terarkh201789276-83.
34. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р., Шабуров Р.И. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(2):96–105. doi: 10.15690/vramn1211.
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93–100. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32780>.
36. Nabi Z., Karyampudi A., Reddy D.N. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *EMI Gastroenterol*. 2019;8(1):62–71. Available at: https://www.researchgate.net/publication/337951458_Refractory_Gastroesophageal_Reflux_Disease_Pathophysiology_Diagnosis_and_Management.
37. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4–11. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
38. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5–8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21994293>.
39. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2012;2(2):56–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17674002>.
40. Chapelle N., Ben Ghezala I., Barkun A., Bardou M. The Pharmacotherapeutic Management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):219–227. doi: 10.1080/14656566.2020.1817385.
41. Xi L., Zhu J., Zhang H., Mukhtali M., Li Y., Wu A. The Treatment Efficacy of Adding Prokinetics to PPIs for Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Esophagus*. 2021;18(1):144–151. doi: 10.1007/s10388-020-00753-6.
42. Orlando L.A., Orlando R.C. Dilated Intercellular Spaces as a Marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(3):190–194. doi: 10.1007/s11894-009-0030-6.
43. Dellon E.S., Shaheen N.J. Persistent Reflux Symptoms in the Proton Pump Inhibitor Era: The Changing Face of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2010;139:7–13.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.016.
44. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;5(5):87–95. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.
45. Bonfiglio F., Hysi P.G., Ek W., Karhunen V., Rivera N.V., Männikkö M. et al. A Meta-Analysis of Reflux Genome-Wide Association Studies in 6750 Northern Europeans from the General Population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). doi: 10.1111/nmo.12923.
46. Mönkemüller K., Wex T., Kuester D., Fry L.C., Kandulski A., Kropf S. et al. Role of Tight Junction Proteins in Gastroesophageal Reflux Disease. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:128. doi: 10.1186/1471-230X-12-128.
47. Weijenborg P.W., Smout A.J., Verseijden C., van Veen H.A., Verheij J., de Jonge W.J., Bredenoord A.J. Hypersensitivity to Acid Is Associated with Impaired Esophageal Mucosal Integrity in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease with and without Esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(3):G323–G329. doi: 10.1152/ajpgi.00345.2013.
48. Tan J.C., Cui W.X., Heng D., Lin L. ERK1/2 Participates in Regulating the Expression and Distribution of Tight Junction Proteins in the Process of Reflux Esophagitis. *J Dig Dis*. 2014;15(8):409–418. doi: 10.1111/1751-2980.12163.
49. Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A., Orlando R.C. Dilated Intercellular Spaces: A Morphological Feature of Acid Reflux – Damaged Human Esophageal Epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200–1205. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898633.
50. Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P. et al. Dilated Intercellular Spaces and Acid Reflux at the Distal and Proximal Oesophagus in Patients with Non-Erosive Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629–636. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03237.x.
51. Jovov B., Que J., Tobey N.A., Djukic Z., Hogan B.L., Orlando R.C. Role of E-Cadherin in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1039–1047. doi: 10.1038/ajg.2011.102.
52. Björkman E.V., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal Barrier Function and Tight Junction Expression in Healthy Subjects and Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Functionality of Esophageal Mucosa Exposed to Bile Salt and Trypsin in Vitro. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(10):1118–1126. doi: 10.3109/00365521.2013.828772.
53. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97–104. doi: 10.26442/00403660.2020.12.00455.
54. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98–104. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568.
55. Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных. *Consilium Medicum*. 2020;22(8): 41–45. doi: 10.26442/20751753.2020.8.200373.
56. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15th Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(1 Suppl):S3–S11. doi: 10.1007/s10620-005-2800-9.
57. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A Gastrointestinal Protective Drug with Pleiotropic Activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.
58. Gweon T.G., Park J.H., Kim B.W., Choi Y.K., Kim J.S., Park S.M. et al. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):46–50. doi: 10.5009/gnl17078.
59. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., Yoshikawa T. Management of Recurrence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease: Synergistic Effect of Rebamipide with 15 mg Lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):339–3398. doi: 10.1007/s10620-010-1166-9.
60. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C. et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910–916. doi: 10.5009/gnl15537.
61. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.

References

1. Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. *Diseases of the Esophagus*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 648 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigazivser.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
2. Pandit S., Bektor M., Alexander J.S., Becker F., Morris J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Clinical Overview for Primary Care Physicians. *Pathophysiology*. 2018;25(1):1–11. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.09.001.
3. Ofman J.J. The Economic and Quality-of-Life Impact of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3 Suppl.): S8–S14. doi: 10.1016/s0002-9270(03)00010-8.
4. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayrat'yants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
5. Maev I.V., Yurenev G.L., V'yuchnova E.S., Andreev D.N., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. *Gastroesophageal Reflux Disease*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970446744.html>.
6. Savarino E., Marabotto E., Bodini G., Pellegatta G., Coppo C., Giambruno E. et al. Epidemiology and Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(3):175–183. doi: 10.23736/S1121-421X.1702383-2.
7. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
8. Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B. The Association between Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Asthma: A Systematic Review. *Gut*. 2007;56(12):1654–1664. doi: 10.1136/gut.2007.122465.
9. Huang C., Liu Y., Shi G. A Systematic Review with Meta-Analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):2. doi: 10.1186/s12890-019-1027-z.
10. Wu Z.H., Yang X.P., Niu X., Xiao X.Y., Chen X. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Sleep Breath*. 2019;23(2):389–397. doi: 10.1007/s11325-018-1691-x.
11. Maleki I., Masoudzadeh A., Khalilian A., Daheshpour E. Quality of Life in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease in an Iranian Population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(2):96–100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017503/>.
12. Gorczyca R., Pardak P., Pekala A., Filip R. Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on the Quality of Life of Polish Patients. *World J Clin Cases*. 2019;7(12):1421–1429. doi: 10.12998/wjcc.v7i12.1421.
13. Cook M.B., Corley D.A., Murray L.J., Liao L.M., Kamangar F., Ye W. et al. Gastroesophageal Reflux in Relation to Adenocarcinomas of the Esophagus: A Pooled Analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One*. 2014;9(7):e103508. doi: 10.1371/journal.pone.0103508.
14. Eusebi L.H., Cirota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global Prevalence of Barrett's Esophagus and Esophageal Cancer in Individuals with Gastro-Oesophageal Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*. 2021;70(3):456–463. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321365.
15. Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T., Roark R., Bilal M., Reep G. Natural History, Pathophysiology and Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease. *Dis Mon*. 2020;66(1):100848. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001.
16. 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.
17. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
18. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. et al. Results of a Multicenter Trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2011;83(1):45–50. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
19. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159–165. doi: 10.1111/dote.12310.
20. 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; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
21. 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(8):751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.
22. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–478. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854.
23. Akiyama J., Kuribayashi S., Baeg M.K., de Bortoli N., Valitova E., Savarino E.V. et al. Current and Future Perspectives in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1434(1):70–83. doi: 10.1111/nyas.13850.
24. Ratcliffe E.G., Jankowski J.A. Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett Esophagus: An Overview of Evidence-Based Guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(7–8):516–525. doi: 10.20452/pamw.14828.
25. Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W., Biermann K., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Bruno M.J. Proton Pump Inhibitors Reduce the Risk of Neoplastic Progression in Patients with Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):382–388. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.014.
26. Chen Y., Sun C., Wu Y., Chen X., Kailas S., Karadsheh Z. et al. Do Proton Pump Inhibitors Prevent Barrett's Esophagus Progression to High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma? An Updated Meta-Analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021. doi: 10.1007/s00432-021-03544-3.
27. Roman S., Mion F. Refractory GERD, Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:99–103. doi: 10.1016/j.coph.2018.09.001.
28. Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.003.
29. El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic Review: Persistent Reflux Symptoms on Proton Pump Inhibitor Therapy in Primary Care and Community Studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):720–737. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x.
30. Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang J. et al. Proton Pump Inhibitor for Non-Erosive Reflux Disease: A Meta-Analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8408–8419. doi: 10.3748/wjg.v19.i45.8408.
31. Yadlapati R., DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15–27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.
32. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern Diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
33. Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavyy Y.A., Andreev D.N. Possibilities of pH Impedance and High-Resolution Manometry in Managing Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(2):76–83. (In Russ.) doi: 10.17116/ter-arkhiv201789276-83.
34. Maev I.V., Barkalova E.V., Kucheryavyy Y.A., Ovsepyan M.A., Andreev D.N., Movtaeva P.R., Shaburov R.I. Patterns of Esophageal Acidification and Impairment of Esophageal Motility in Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Vestnik of Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):96–105. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn1211.
35. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryavyy Y.A., Barkalova E.V. et al. High Resolution Manometry and New Classification of Esophageal Motility disorders. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(5):93–100. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32780>.
36. Nabi Z., Karyampudi A., Reddy D.N. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *EMI Gastroenterol*. 2019;8(1):62–71. Available at: https://www.researchgate.net/publication/337951458_Refractory_Gastroesophageal_Reflux_Disease_Pathophysiology_Diagnosis_and_Management.
37. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Y.A., Shaburov R.I. Current Advances in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: A Focus on Esophageal Protection. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(8):4–11. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
38. Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreev D.N., Kazulin A.N., Dicheva D.T. Duodenogastroesophageal Reflux: Clinical Significance and Approaches to Therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5–8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21994293>.
39. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Possibilities of Using Domperidone in the Complex Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;2(2):56–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17674002>.
40. Chapelle N., Ben Ghezala I., Barkun A., Bardou M. The Pharmacotherapeutic Management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):219–227. doi: 10.1080/14656566.2020.1817385.
41. Xi L., Zhu J., Zhang H., Mukhtali M., Li Y., Wu A. The Treatment Efficacy of Adding Prokinetics to PPIs for Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Esophagus*. 2021;18(1):144–151. doi: 10.1007/s10388-020-00753-6.
42. Orlando L.A., Orlando R.C. Dilated Intercellular Spaces as a Marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(3):190–194. doi: 10.1007/s11894-009-0030-6.
43. Dellon E.S., Shaheen N.J. Persistent Reflux Symptoms in the Proton Pump Inhibitor Era: The Changing Face of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2010;139:7–13.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.016.

44. Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):87-95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.
45. Bonfiglio F., Hysi P.G., Ek W., Karhunen V., Rivera N.V., Männikkö M. et al. A Meta-Analysis of Reflux Genome-Wide Association Studies in 6750 Northern Europeans from the General Population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). doi: 10.1111/nmo.12923.
46. Mönkemüller K., Wex T., Kuester D., Fry L.C., Kandulski A., Kropf S. et al. Role of Tight Junction Proteins in Gastroesophageal Reflux Disease. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:128. doi: 10.1186/1471-230X-12-128.
47. Weijenborg P.W., Smout A.J., Versijden C., van Veen H.A., Verheij J., de Jonge W.J., Bredenoord A.J. Hypersensitivity to Acid Is Associated with Impaired Esophageal Mucosal Integrity in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease with and without Esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(3):G323–G329. doi: 10.1152/ajpgi.00345.2013.
48. Tan J.C., Cui W.X., Heng D., Lin L. ERK1/2 Participates in Regulating the Expression and Distribution of Tight Junction Proteins in the Process of Reflux Esophagitis. *J Dig Dis*. 2014;15(8):409–418. doi: 10.1111/1751-2980.12163
49. Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A., Orlando R.C. Dilated Intercellular Spaces: A Morphological Feature of Acid Reflux – Damaged Human Esophageal Epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200–1205. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898633.
50. Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P. et al. Dilated Intercellular Spaces and Acid Reflux at the Distal and Proximal Oesophagus in Patients with Non-Erosive Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629–636. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03237.x.
51. Jovov B., Que J., Tobey N.A., Djukic Z., Hogan B.L., Orlando R.C. Role of E-Cadherin in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1039–1047. doi: 10.1038/ajg.2011.102.
52. Björkman E.V., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal Barrier Function and Tight Junction Expression in Healthy Subjects and Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Functionality of Esophageal Mucosa Exposed to Bile Salt and Trypsin in Vitro. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(10):1118–1126. doi: 10.3109/00365521.2013.828772.
53. Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipide: Evidence Base for Use in Gastroenterology. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(12):97–104. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455.
54. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. Rebamipide Using in Gastroesophageal Reflux Disease Treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(4):98–104. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568.
55. Andreev D.N., Kulieva A.K. Mechanisms of Action of Rebamipide: Systematic Review. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41–45. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2020.8.200373.
56. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15th Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(1 Suppl):S3–S11. doi: 10.1007/s10620-005-2800-9.
57. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A Gastrointestinal Protective Drug with Pleiotropic Activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. doi: 10.1586/egh.10.25.
58. Gweon T.G., Park J.H., Kim B.W., Choi Y.K., Kim J.S., Park S.M. et al. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):46–50. doi: 10.5009/gnl17078.
59. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., Yoshikawa T. Management of Recurrence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease: Synergistic Effect of Rebamipide with 15 mg Lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):339–3398. doi: 10.1007/s10620-010-1166-9.
60. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C. et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910–916. doi: 10.5009/gnl15537.
61. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of Increased Epithelial Permeability in Clinical Practice. Multidisciplinary National Consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.

Информация об авторах:

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Заборовский Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; azabor@mail.ru

Лобанова Елена Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e.g.lobanova@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

Andrew V. Zaborovsky, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; azabor@mail.ru

Elena G. Lobanova, Dr. Sci. (Med.), Professor Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e.g.lobanova@mail.ru

Особенности течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах

Э.И. Полозова¹, ORCID: 0000-0003-2693-420X, ellanac78@mail.ru

В.В. Скворцов², ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

И.Е. Трохина¹, ORCID: 0000-0002-7493-3853, trohina-07@yandex.ru

Н.С. Нефедов¹, ORCID: 0000-0002-6163-3712, nefedov.colia65@mail.ru

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Резюме

Введение. Проблема язвенной болезни желудка обладает особой социально-экономической значимостью и оказывает колоссальное влияние на качество жизни людей. Актуальность нашего исследования обусловлена увеличением заболеваемости населения ЯБЖ, вариативностью клинической картины в зависимости от возрастной категории пациентов и особенностями лечения данной патологии ЖКТ.

Цель. Изучение особенностей течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах больных, находящихся под диспансерным наблюдением в поликлиническом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №5» в период с 2017 по 2020 г.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 100 пациентов разных возрастных групп с ЯБЖ, находившихся на диспансерном наблюдении в поликлинике ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №5» г. Саранска в 2017–2020 гг. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение. Установлено, что ЯБЖ чаще наблюдается у пациентов среднего и пожилого возраста и сопровождается стертой клинической картины заболевания в отличие от лиц молодого возраста, у которых наблюдаются яркие клинические проявления данного заболевания. Язвенные дефекты у больных молодого и среднего возраста чаще имеют малые размеры и располагаются преимущественно в области угла желудка, а у лиц пожилого и старческого возраста язвы локализуются преимущественно в кардиальном отделе, могут иметь гигантские размеры и часто приводят к развитию осложнений (прежде всего, желудочно-кишечных кровотечений).

Выводы. Стертость клинической картины, отсутствие патогномичных симптомов у пациентов пожилого возраста обуславливают позднюю диагностику ЯБЖ, что в итоге приводит к высокой частоте развития осложнений, требующих оперативного вмешательства. В клинической практике необходимо учитывать данные особенности течения язвенной болезни у пожилых пациентов и своевременно назначать необходимый комплекс лабораторно-инструментальных исследований и превентивную терапию.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, желудок, эрадикационная терапия, осложнения, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Полозова Э.И., Скворцов В.В., Трохина И.Е., Нефедов Н.С. Особенности течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах. *Медицинский совет.* 2021;(5):38–44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-38-44.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of gastric ulcer in different age groups

Ella I. Polozova¹, ORCID: 0000-0003-2693-420X, ellanac78@mail.ru

Vsevolod V. Skvortsov², ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Irina E. Trokhina¹, ORCID: 0000-0002-7493-3853, trohina-07@yandex.ru

Nikolay S. Nefedov¹, ORCID: 0000-0002-6163-3712, nefedov.colia65@mail.ru

¹ National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia

² Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Introduction. The problem of gastric ulcer is of particular socio-economic importance and has a tremendous impact on the quality of life of people. The relevance of our study is due to an increase in the incidence of peptic ulcer in the population, the variability of the clinical picture depending on the age category of patients, and the peculiarities of the treatment of this gastrointestinal pathology.

The aim of the study is to study the features of the course of gastric ulcer in different age groups of patients under dispensary

supervision in the outpatient department of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Moldova “Republican Clinical Hospital No. 5” in the period from 2017 to 2020.

Materials and methods. A retrospective analysis of outpatient records of 100 patients of different age groups with gastric ulcer who were under dispensary observation at the outpatient clinic of the Republican Clinical Hospital No. 5 in Saransk in 2017–2020 was carried out. Statistical analysis of the data obtained was carried out using the Microsoft Office Excel program.

Results and discussion. It was found that gastric ulcer is more often observed in middle-aged and elderly patients and is accompanied by blurring of the clinical picture of the disease, in contrast to young people, who have vivid clinical manifestations of this disease. Ulcerative defects in young and middle-aged patients are more often small in size and are located mainly in the area of the stomach angle, and in elderly and senile patients, ulcers are localized mainly in the cardiac region, can be gigantic and often lead to the development of complications (primarily gastrointestinal intestinal bleeding).

Conclusions. The blurring of the clinical picture, the absence of pathognomonic symptoms in elderly patients determine the late diagnosis of gastric ulcer, which ultimately leads to a high incidence of complications requiring surgical intervention. In clinical practice, it is necessary to take into account these features of the course of peptic ulcer disease in elderly patients and to prescribe the necessary complex of laboratory and instrumental studies and preventive therapy in a timely manner.

Keywords: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, stomach, eradication therapy, complications, non-steroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Polozova E.I., Skvortsov V.V., Trokhina I.E., Nefedov N.S. Features of the course of gastric ulcer in different age groups. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):38–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-38-44.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое заболевание, которое постоянно протекает с последовательным чередованием стадий обострения и ремиссии, и главным проявлением данного заболевания служит формирование язвенного дефекта в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки [1–4]. ЯБ является одной из самых наиболее распространенных патологий желудочно-кишечного тракта. По данным статистики, ЯБ регистрируется у 60–65% населения всего мира [5–8]. Наиболее неблагоприятными факторами, ухудшающими прогноз пациента, являются частые обострения ЯБ, стертость клинической симптоматики, довольно длительное течение с частым формированием рецидивирующих и трудно заживляющихся язв, а также развитие осложнений. Большое значение имеет устойчивость *H. pylori* к антибиотикам [9–12].

Решающая роль в этиологии развития ЯБ отводится сегодня микроорганизмам *H. pylori*, обнаруженным австралийским ученым Б. Маршаллом в 1983 г.¹ [13–16]. Бактерия *Helicobacter pylori* определяется у 50–70% пациентов с язвами, локализованными в области двенадцатиперстной кишки, и у 30–50% пациентов с язвой желудка. Она ослабляет защитную функцию слизистой оболочки и делает ее уязвимой для выделяемой кислоты [17; 18, с. 25–26; 19; 20].

ЯБ протекает, как правило, с постоянным чередованием стадий обострения (от 3–4 до 6–8 нед.) и ремиссии (от нескольких недель до многих лет) [21–23]. Влияние различных неблагоприятных факторов, таких как эмоциональное перенапряжение, прием нестероидных противовоспалительных средств, которые снижают свертываемость крови, курение, злоупотребление алкогольными напитками может привести к развитию частых осложнений: стеноз привратника и двенадцатиперстной кишки (10–40%), язвенное кровоте-

чение (5–10%), перфорация (у 10%), малигнизация язвы (5%), пенетрация язвы (5%) [24–26]. Наличие ЯБ сопровождается значительным ухудшением качества жизни пациентов, особенно при развитии вышеупомянутых осложнений [26–29].

Цель. Изучить особенности течения ЯБ желудка в разных возрастных группах больных, находящихся под диспансерным наблюдением в поликлиническом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №5» в период с 2017 по 2020 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования проведен анализ амбулаторных карт 100 пациентов разных возрастных групп с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), находившихся на диспансерном наблюдении в поликлинике ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №5» г. Саранска в 2017–2020 гг. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарева».

При оценке амбулаторных карт была использована возрастная классификация Всемирной организации здравоохранения:

- 25–44 лет – молодой возраст;
- 44–60 лет – средний возраст;
- 60–75 лет – пожилой возраст;
- 75–90 лет – старческий возраст;
- После 90 лет – долгожители.

Анализировали особенности клинической картины ЯБЖ у пациентов разных возрастных групп, характер жалоб и условия их возникновения, уточняли наличие факторов риска развития ЯБЖ (инфекция *Helicobacter pylori*, нарушение режима и характера питания, нервно-психический фактор (стрессы), курение, злоупотребление алкоголем, отягощенная наследственность), длительность ЯБ, регулярность приема назначенных препаратов, наличие осложнений и других заболеваний желудочно-кишечного тракта.

¹ Ледина Н.В. Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения язвенной болезни желудка у пациентов пожилого возраста: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 139 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/disser/ledina.pdf>.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группу исследования вошли 100 пациентов с ЯБЖ, среди них 62 человека составляли женщины (62%) и 38 – мужчины (38%). Возраст пациентов варьировал от 25 до 85 лет. Известно, что заболевание в четыре раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, но мужчины реже обращаются за медицинской помощью, поэтому количество женщин, находящихся на диспансерном наблюдении, преобладает.

Соответственно, возрастной классификации пациенты распределились следующим образом: 16 человек составили пациенты молодого возраста (16%), 38 пациентов среднего возраста (38%), 40 пациентов пожилого возраста (40%), 6 пациентов старческого возраста (6%). Среди обследуемых пациентов с ЯБЖ большинство – пациенты среднего и старческого возраста, т. к. в молодом возрасте чаще развивается язва двенадцатиперстной кишки, в старшем возрасте – язва желудка (рис. 1).

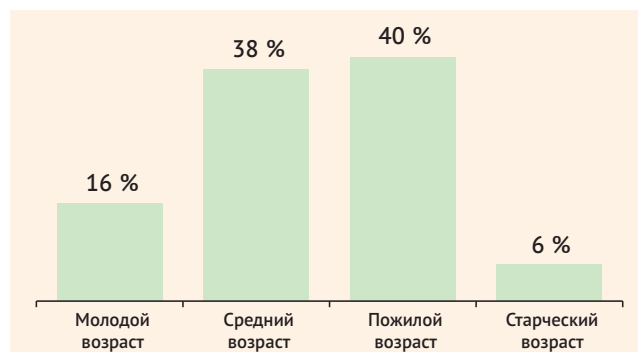
В клинической картине больных ЯБЖ разных возрастных групп наблюдались следующие особенности: в молодом возрасте в клинике преобладали диспептический синдром – у 88% больных и болевой синдром – у 75% больных. Также у 50% больных в данной возрастной категории наблюдались жалобы на изменение аппетита и общего состояния. У лиц среднего возраста в клинике преобладали болевой синдром – у 84% больных, изжога – у 68%, диспептические жалобы – у 79% больных, нередко возникало изменение аппетита – у 53% больных. В пожилом возрасте диспептические жалобы занимали в клинике первое место и наблюдались у 66% больных, у 50% больных отмечалось появление болевого синдро-

ма и изменение общего состояния, у 40% больных наблюдалась изжога. В старческом возрасте в клинике преобладали диспептические жалобы, наблюдавшиеся у 66% больных, остальные жалобы проявлялись в равной степени. В ходе исследования было отмечено, что в молодом и среднем возрасте ЯБЖ имеет более яркую и разнообразную клинику по сравнению с клиникой в пожилом и старческом возрасте. Клиническая картина ЯБ у пациентов пожилого и старческого возраста часто может быть стертой или атипичной, поэтому нередко заболевание обнаруживают случайно и оно может манифестировать осложнениями (рис. 2).

При изучении клинической картины ЯБЖ у больных разных возрастных групп были отмечены следующие особенности локализации язвы желудка: у лиц молодого возраста преобладает локализация язвы желудка в области угла желудка – у 10 пациентов (62%), антрального отдела – у 4 пациентов (25%), пилорического отдела – у 2 пациентов (13%). В средней возрастной группе язва

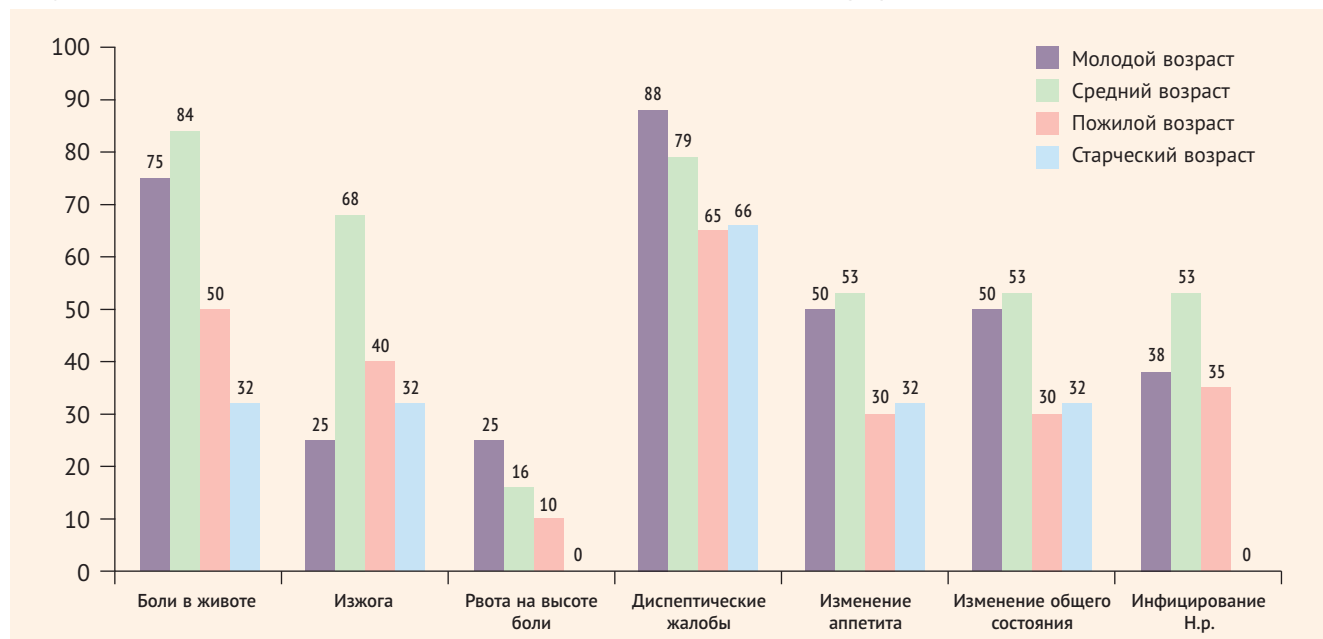
● **Рисунок 1.** Распределение пациентов с язвенной болезнью желудка по возрастным группам

● **Figure 1.** Age distribution of patients with peptic ulcer disease



● **Рисунок 2.** Клинические особенности язвенной болезни желудка больных разных возрастных групп

● **Figure 2.** Clinical characteristics of peptic ulcer disease in patients of different age groups



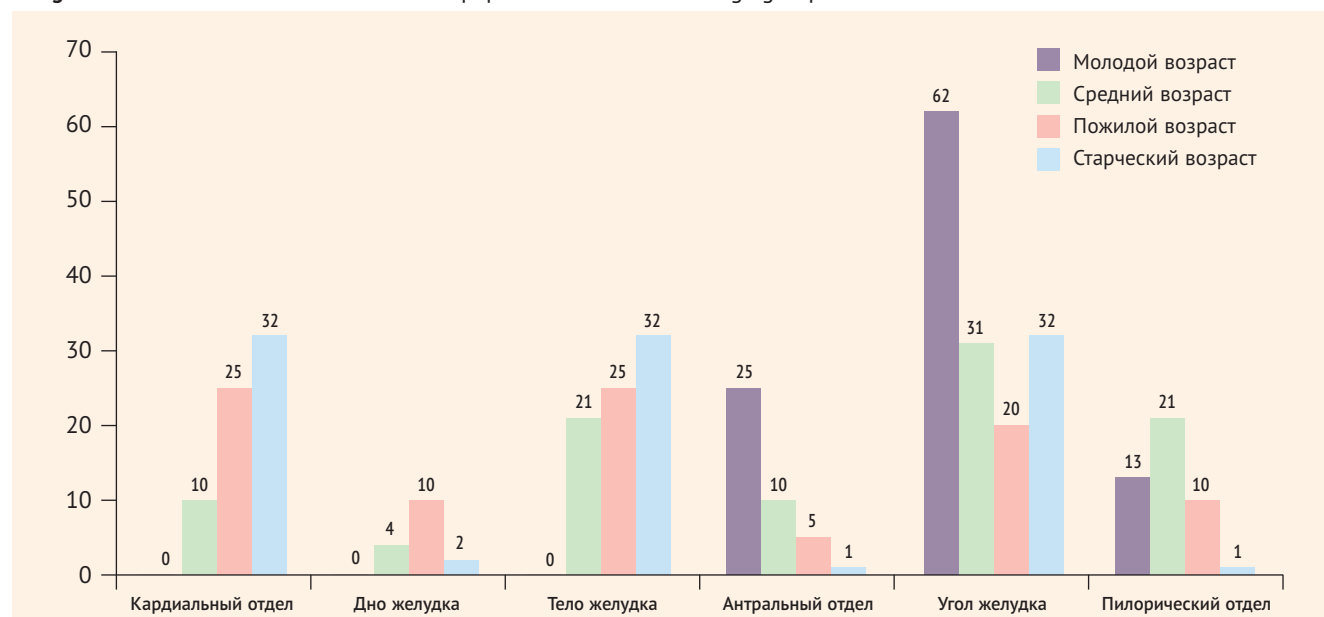
желудка чаще локализуется в области угла желудка – у 12 пациентов (31%), тела желудка – у 8 пациентов (21%), пилорического отдела – у 8 пациентов (21%). У лиц пожилого возраста чаще встречается язва кардиального отдела желудка – у 10 пациентов (25%) и язва тела желудка – у 10 пациентов (25%). В старческом возрасте преобладает локализация язвы желудка в области кардиального отдела – у 4 пациентов (32%), также в области угла желудка – у 32% больных и в области тела желудка – у 32% (рис. 3).

Анализ размеров язвенных дефектов показал следующие различия: в молодом возрасте чаще встречаются малые язвы – у 70% больных и средние язвы желудка –

у 20% больных, реже наблюдаются большие язвы – у 7% пациентов и гигантские язвы – у 3% больных. У лиц среднего возраста также преобладают малые язвы – у 53% больных и средние язвы – у 26% больных, большие язвы встречаются у 16% больных, гигантские – у 15% пациентов. В пожилом возрасте преобладают большие язвы – у 35% больных, реже малые язвы – у 25% больных, средние и гигантские язвы встречаются у 20% больных. У лиц старческого возраста чаще встречаются большие и гигантские язвы – у 35 и 30% больных соответственно. Несколько реже встречаются средние язвы – у 25% больных. Малые язвы встречаются крайне редко – у 10% больных (рис. 4).

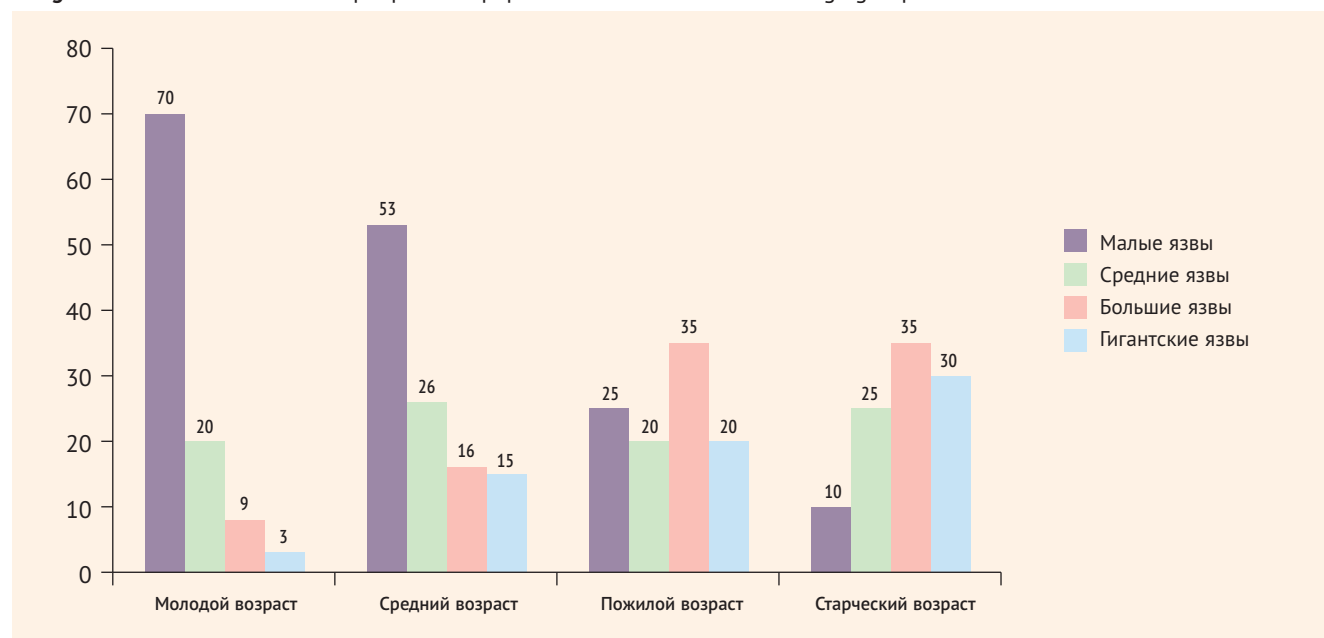
● **Рисунок 3.** Особенности локализации язвы желудка в различных возрастных группах

● **Figure 3.** Characteristics of localization of peptic ulcers in different age groups

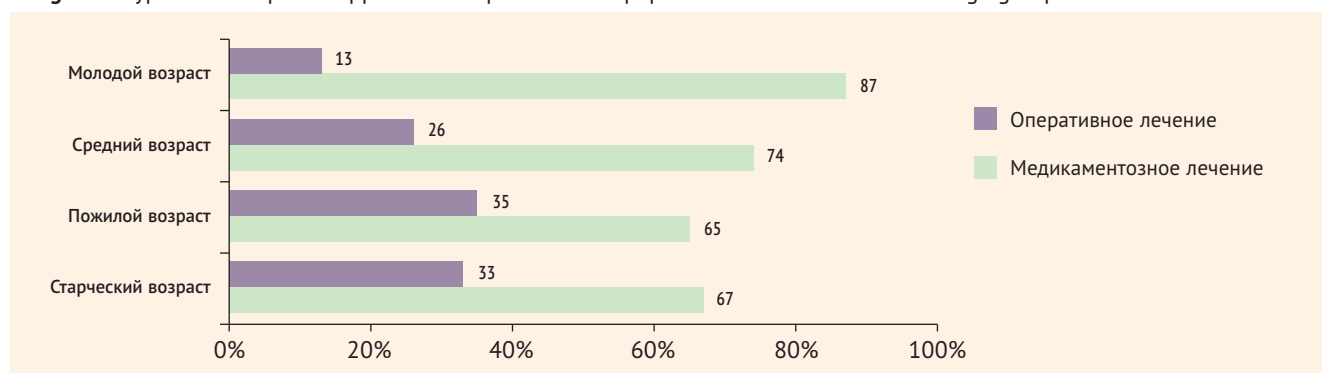


● **Рисунок 4.** Размеры язвенного дефекта у лиц разных возрастных групп с язвенной болезнью желудка

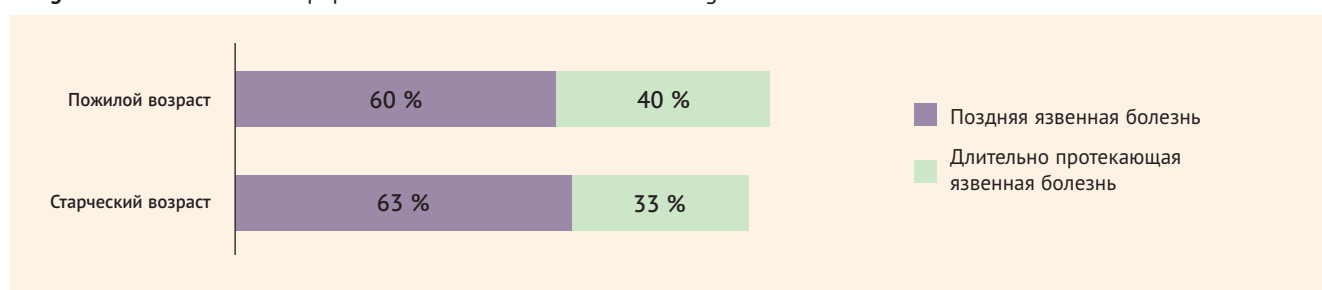
● **Figure 4.** Size of ulcer defect in people with peptic ulcer disease of different age groups



● **Рисунок 5.** Виды тактики лечения у лиц с язвенной болезнью желудка разных возрастных групп
● **Figure 5.** Types of therapeutic approaches in persons with peptic ulcer disease of different age groups



● **Рисунок 6.** Особенности ЯБЖ в пожилом и старческом возрасте
● **Figure 6.** Characteristics of peptic ulcer disease in old and senile age



При изучении амбулаторных карт было отмечено, что у лиц молодого возраста с ЯБЖ в преобладающем числе случаев проводилось только медикаментозное лечение – у 87% пациентов. Только 13% пациентов потребовалось оперативное лечение в связи с осложнениями ЯБ. В среднем возрасте только медикаментозное лечение было проведено 74% больных, оперативное лечение потребовалось 26% больных. В пожилом и старческом возрасте медикаментозное лечение было проведено 65 и 67% больных соответственно. Из-за более высокого числа осложнений оперативное лечение потребовалось в пожилом возрасте 35% больных, в старческом возрасте – 33% больных (рис. 5).

Изучая клинические особенности ЯБЖ у лиц пожилого и старческого возраста, необходимо выделить два варианта развития заболевания:

Длительно протекающая ЯБЖ. Встречается у 40% пациентов пожилого и 33% старческого возраста.

Поздняя ЯБ. Наблюдается у 60% больных пожилого возраста и 67% – старческого возраста (рис. 6).

С увеличением возраста пациентов, страдающих ЯБ, уменьшается роль инфекции *H. pylori* и увеличивается значимость других факторов, в частности влияние длительного и частого приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Нами отмечено, что длительное и частое использование НПВС в молодом возрасте имело место у 38% больных, в среднем возрасте – у 32% больных, в пожилом возрасте – у 40% больных, а в старческом возрасте – у 66% пациентов.

Таким образом, ЯБЖ чаще наблюдается у пациентов среднего и пожилого возраста и сопровождается малосимптомностью и стертой клинической картины заболевания в отличие от лиц молодого возраста, у которых

наблюдаются яркие клинические проявления данного заболевания. Язвенные дефекты у больных молодого и среднего возраста наиболее часто имеют малые размеры и располагаются преимущественно в области угла желудка, а у лиц пожилого и старческого возраста язвы локализуются преимущественно в кардиальном отделе желудка, могут иметь гигантские размеры и часто приводят к развитию осложнений (прежде всего, желудочно-кишечных кровотечений).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наиболее часто ЯБЖ регистрируется у пациентов среднего (38%) и пожилого (40%) возраста.

2. При изучении клинических симптомов у пациентов с ЯБЖ в молодом и среднем возрасте отмечена яркая клиническая картина и преобладание синдрома абдоминальной боли (88%), а в пожилом и старческом возрасте – малосимптомность и стертость клинической картины и преобладание диспепсического синдрома.

3. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов в молодом и среднем возрасте язвенный дефект имеет малые размеры и располагается преимущественно в области угла желудка, а у лиц пожилого и старческого возраста преобладают большие и гигантские язвы, локализующиеся чаще в кардиальном отделе желудка.

4. Наибольшее число осложнений регистрируется у пациентов пожилого (35%) и старческого возраста (33%), что нередко требует оперативного лечения.



Поступила / Received 25.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2021
Принята в печать / Accepted 04.02.2021

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40–54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54.
- Барышникова Н.В. Лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. В: *Инфекция H. pylori в клинической практике*. СПб.: ИнформМед; 2011. С. 531–533.
- Габбасова Л.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки как психосоматическое заболевание. В: *Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 76-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых*. Уфа; 2011. С. 93–94.
- Габбасова Л.В., Велевач Л.В., Палтусов А.И., Крюкова А.А., Хисматуллина Г.Я., Камалова А.А. и др. *Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста*. Тамбов: Консалтинговая компания Юком; 2017. 48 с. Режим доступа: <https://ukonf.com/doc/mon.2017.11.01.pdf>.
- Иванов Л.А., Сысоев К.В., Марданов Д.Н., Соловьева Н.В. Морфофункциональное состояние слизистой желудка у больных при торпидном течении хронических эрозий. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(5):27. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/3992>.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646–664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
- Пугачева М.Г., Шапкова М.М., Кондрашов В.А. Современные представления об этиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Science Time*. 2019;8(68):35–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41039749&>.
- Шериева А.Ю. Современная диагностика и лечение язвенной болезни. В: *International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. Collection of scientific articles LIV International correspondence scientific and practical conference*. 2019. С. 97–103. Режим доступа: <https://scientific-conference.com/h/sborniki/meditsinskije-nauki/89/1633-sovremennaya-diagnostika.html>.
- 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.
- Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Труднорубящиеся гастродуоденальные язвы. *Лечащий врач*. 2011;(7):25–28. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/07/15435232>.
- Бурков С.Г. Стратегия диагностики и медикаментозного лечения заболеваний органов пищеварения у беременных. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(7):72–78. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-diagnostiki-i-medikamentoznogo-lecheniya-zabolevaniy-organov-pishevarenija-u-beremennyh/viewer>.
- Евсеев М.А., Клишин И.М. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(3):55–62. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/218-effektivnost-antisekretornoy-terapii-ingibitorami-protonnoy-pompy-i-pri-gastroduodenalnih-язвен/>.
- Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. В: *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2013. С. 85–107. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6864>.
- Ширинская Н.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации. Заболеваемость и смертность. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016;(3):105–109. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20163/2016324.aspx>.
- Осадчук М.А., Осадчук А.М., Сибряев А.А. P. *Pilori*-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(1):4–9. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/543-i-h-8239-pylori-i-negativnaya-язвенная-bolezn-sovremennoe-sostoyanie-problemyi-nbsp-nbsp-nbsp>.
- Ивашкин В.Т. *Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 480 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html>.
- Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135(1):41–60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Калинин А.В. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни*. М.; 2013. 39 с. Режим доступа: <https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Jazvennaja%20bolezn.pdf>.
- Скворцов В.В., Фатеева О.В., Скворцова Е.М. Лансопразол в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Медицинский совет*. 2019;(3):125–129. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-125-129.
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.1. Гастроэнтерология):8–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-maastricht-v-florentiyskogo-konsensusa-po-lecheniyu-helikobakternoy-infektsii/viewer>.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю., Барышникова Н. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Врач*. 2012;(1):36–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17632284>.
- Исаева Г.Ш. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(1):57–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezistentnost-h-pylori-k-antibakterialnym-preparatam-i-metody-ee-opredeleniya/viewer>.
- Бугаева Л.И., Дубоделова Н.Г., Гончарова О.М., Солуянова И.П., Круглякова Л.В. Язвенная болезнь. Результаты амбулаторного лечения. *Амурский медицинский журнал*. 2019;(1):10–15. Режим доступа: https://www.amursma.ru/upload/iblock/04b/2_Bugaeva_L.I.,_Dubodelova_N.G.,_Goncharova_O.M.,_Soluyanov_I.P.,_Kruglyakova_L.V._Yazvennaya_bolezn._Rezultaty_ambulatornogo_lecheniya.pdf.
- Осипова А.С., Сайтова Ю.К., Стяжкина С.Н. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и ее осложнения. *Вопросы науки и образования*. 2017;(9):66–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30468075>.
- Привалова И.Б. *Осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки*. Иркутск; 2015. 26 с. Режим доступа: https://www.irgups.ru/sites/default/files/mkzht/uchebnoe_posobie_yab.pdf.
- Скворцов В.В., Емельянов Д.Н., Луньков М.В., Кузнецова Е.В., Бессонов А.А. Современные схемы антибиотикотерапии и ингибиторы протонной помпы в лечении язвенной болезни 12-перстной кишки. *Лекарственный вестник*. 2019;13(2):44–52. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1567509385-drugs-bulletin-2019-2-3403.pdf>.
- Минушкин О.Н. Опыт проведения эрадикационного лечения (последовательная схема) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Медицинский алфавит*. 2016;(34):50–52.
- Васильев Ю.В. Современная терапия язвенной болезни, ассоциируемой с *Helicobacter pylori*. *Трудный пациент*. 2007;(6–7):5–8. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1586>.
- Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C. Influence of pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2010;16(10):1279–1284. doi: 10.3748/wjg.v16.i10.1279.

References

- Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):40–54. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54.
- Baryshnikova N.V. Treatment of *Helicobacter pylori*-associated diseases. In: *H. pylori infection in clinical practice*. St Petersburg: InformMed; 2011, pp. 531–533. (In Russ.).
- Gabbasova L.V. Gastroduodenal ulcer as a psychosomatic disease. In: *Issues of theoretical and practical medicine: proceedings of the 76th Republican Student and Postdoctoral Academic Conference*. Ufa; 2011, pp. 93–94. (In Russ.).
- Gabbasova L.V., Volevach L.V., Paltusov A.I., Kryukova A.Ya., Khismatullina G.Ya., Kamalova A.A. *Duodenal ulcer in adolescents*. Tambov: Ucom Consulting Company; 2017. 48 p. (In Russ.) Available at: <https://ukonf.com/doc/mon.2017.11.01.pdf>.
- Ivanov L.A., Sysoev K.V., Mardanov D.N., Solov'eva N.V. Morphofunctional state of the gastric mucosa in torpid course of chronic erosions. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;20(5):27. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/3992>.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646–664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.

7. Pugacheva M.G., Shchapkova M.M., Kondrashov V.A. A contemporary view of etiology of gastroduodenal ulcer. *Science Time*. 2019;8(68):35–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41039749&>.
8. Sherieva A.Yu. Modern diagnosis and treatment of peptic ulcer. In: *International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. Collection of scientific articles LIV International correspondence scientific and practical conference*. 2019, pp. 97–103. (In Russ.) Available at: <https://scientific-conference.com/h/sborniki/meditsinskie-nauki89/1633-sovremennaya-diagnostika.html>.
9. 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.
10. Maslovskiy L.V., Minushkin O.N. Challenges in gastroduodenal ulcer cicatrization. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2011;(7):25–28. (In Russ.) Available at: <https://www.vrach.ru/2011/07/15435232>.
11. Burkov S.G. Diagnostic and drug treatment strategy for diseases of the digestive system in pregnancy. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;(7):72–78. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-diagnostiki-i-medikamentoznogo-lecheniya-zabolevaniy-organov-pischevareniya-u-beremennyh/viewer>.
12. Evseyev M.A., Klislin I.M. Antisecretory treatment efficacy by proton pump inhibitors at gastroduodenal ulcer bleedings. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;20(3):55–62. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/218-effektivnost-antisekretornoy-terapii-ingibitorami-protonnoy-pompyi-pri-gastroduodenalnyih-yavleniyah>.
13. Tsimmerman Ya.S. Ulcer disease: challenging problems of etiology, pathogenesis, differential treatment. In: *Unsolved and Debatable Issues of Modern Gastroenterology*. Moscow: MEDpress-inform; 2013, pp. 85–107. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6864>.
14. Shirinskaya N.V. Stomach and duodenum peptic ulcer of Russian Federation. Mortality and incidence. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*. 2016;(3):105–109. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20163/2016324.aspx>.
15. Osadchuk M.A., Osadchuk A.M., Sibrya A.A. H. pylori-negative peptic ulcer: state-of-the-art. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(1):4–9. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/543-i-h-8239-pylori-i-negativnaya-yazvennaya-bolezni-sovremennoe-sostoyaniye-problemy-i-nsbp-nbsp-nbsp/>.
16. Ivashkin V.T. *Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание*. Moscow; 2015. 480 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html>.
17. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135(1):41–60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.
18. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Kalinin A.V. et al. *Clinical guidelines for diagnosis and treatment of peptic ulcer disease*. Moscow; 2013. 39 p. (In Russ.) Available at: <https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Jazvennaja%20bolezni.pdf>.
19. Skvortsov V.V., Fateeva O.V., Skvortsova E.M. Lansoprazole in treatment of duodenal ulcer disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(3): 125–129. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-125-129
20. Pimanov S.I., Makarenko E.V. Recommendations of the Maastricht V/Florence consensus for the *Helicobacter pylori* infection treatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(18.1 Gastroenterology):8–27. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-maastricht-v-florentiyskogo-konsensusa-po-lecheniyu-helicobakternoy-infektsii/viewer>.
21. Tkachenko E., Uspenskiy Yu., Baryshnikova N. Optimization of treatment for *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Vrach = The Doctor*. 2012;(1):36–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17632284>.
22. Isaeva G.Sh. Antimicrobial resistance of *H. pylori* and susceptibility determination methods. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;12(1):57–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezistentnost-h-pylori-k-antibakterialnym-preparatam-i-metody-ee-opredeleniya/viewer>.
23. Bugaeva L.I., Dubodelova N.G., Goncharova O.M., Soluyanov I.P., Kruglyakova L.V. Peptic ulcer. Results of the out-patient treatment. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal = Amur Medical Journal*. 2019;(1):10–15. (In Russ.) Available at: https://www.amursma.ru/upload/iblock/04b/2_Bugaeva_L.I.,_Dubodelova_N.G.,_Goncharova_O.M.,_Soluyanov_I.P.,_Kruglyakova_L.V._Yazvennaya_bolezni_Rezultaty_ambulatornogo_lecheniya.pdf.
24. Osipova A.S. Gastroduodenal ulcers and their complications. *Voprosy nauki i obrazovaniya = Challenges in Science and Education*. 2017;(9):66–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30468075>.
25. Privalova I.B. *Complications of gastroduodenal ulcer*. Irkutsk; 2015. 26 p. (In Russ.) Available at: https://www.irgups.ru/sites/default/files/mkzht/uchebnoe_posobie_yab.pdf.
26. Skvortsov V.V., Emel'yanov D.N., Lun'kov M.V., Kuznetsova E.V., Bessonov A.A. Modern antibiotic regimens and proton pump inhibitors in the treatment of duodenal ulcer. *Lekarstvennyy vestnik = Drug Information*. 2019;13(2):44–52. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1567509385-drugs-bulletin-2019-2-3403.pdf>.
27. Minushkin O.N. Experience with eradication regimen (sequential therapy) of duodenal ulcer. *Meditsinskiy alfov = Medical Alphabet*. 2016;(34): 50–52. (In Russ.)
28. Vasilev Yu.V. Modern therapy of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2007;(6–7):5–8. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1586>.
29. Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C. Influence of pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2010;16(10):1279–1284. doi: 10.3748/wjg.v16.i10.1279.

Информация об авторах:

Полозова Элла Ивановна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ellanac78@mail.ru

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; vskvortsov1@ya.ru

Трохина Ирина Евгеньевна, ассистент кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; trohina-07@yandex.ru

Нефедов Николай Сергеевич, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; nefedov.colia65@mail.ru

Information about the authors:

Ella I. Polozova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia; ellanac78@mail.ru

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Irina E. Trokhina, Assistant of the Department of Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia; trohina-07@yandex.ru

Nikolay S. Nefedov, Clinical Resident of the Department of Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia; nefedov.colia65@mail.ru

Значение функциональных методов исследования в определении причины неэффективности антисекреторной терапии у пациентки с изжогой: клиническое наблюдение

Е.В. Баркалова, ORCID: 0000-0001-5882-9397, maslovaalena@mail.ru

Д.Н. Андреев ✉, ORCID: 0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru

М.А. Овсепян, ORCID: 0000-0003-4511-6704, solnshko_@mail.ru

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

Резюме

Одним из основных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является изжога, для купирования которой традиционно назначаются ингибиторы протонной помпы. Однако нередко случаи изжоги, рефрактерной к антисекреторной терапии, когда не наблюдается полного купирования симптома или лишь частичный клинический эффект. Причиной неудовлетворительного ответа может являться в т. ч. функциональный генез изжоги. Целью представленного клинического наблюдения является продемонстрировать гетерогенность пациентов с изжогой, роль функциональных методов исследования в дифференциальной диагностике различных состояний, которым сопутствует данный симптом. Пациентка 42 лет поступила с целью дополнительного клинического обследования в связи с жалобами на рефрактерную к антисекреторной терапии изжогу, включившего манометрию пищевода высокого разрешения, суточную рН-импедансометрию. При манометрической оценке структуры и функции нижнего пищевого сфинктера, а также сократительной способности грудного отдела пищевода нарушений выявлено не было. Данные суточной рН-импедансометрии продемонстрировали отсутствие патологического рефлюкса и связи активной симптоматики с эпизодами заброса желудочного содержимого в пищевод, что определило функциональный характер изжоги и объяснило неэффективность лечения ингибиторами протонной помпы. Таким образом, изжога может носить функциональный характер и значительно снижать качество жизни пациентов. Функциональная изжога требует отличной от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни тактики ведения, в основе чего лежит адекватная дифференциальная диагностика, включающая функциональные методы исследования, такие как манометрия пищевода высокого разрешения и суточная рН-импедансометрия, позволяющие исключить другие состояния, сопровождающиеся сходной симптоматикой.

Ключевые слова: функциональная изжога, манометрия пищевода высокого разрешения, суточная рН-импедансометрия, рефлюкс, изжога, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Для цитирования: Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А. Значение функциональных методов исследования в определении причины неэффективности антисекреторной терапии у пациентки с изжогой: клиническое наблюдение.

Медицинский совет. 2021;(5):46–53. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-46-53.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The importance of functional diagnostics in determining the cause of antisecretory therapy inefficiency in a patient with heartburn: clinical observation

Elena V. Barkalova, ORCID: 0000-0001-5882-9397, maslovaalena@mail.ru

Dmitry N. Andreev ✉, ORCID: 0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru

Mariia A. Ovsepiyan, ORCID: 0000-0003-4511-6704, solnshko_@mail.ru

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

Abstract

One of the main symptoms of gastroesophageal reflux disease is heartburn, for the relief of which proton pump inhibitors are traditionally prescribed. However, there are frequent cases of heartburn, refractory to antisecretory therapy, when there is no complete relief of the symptom or only a partial clinical effect. The reason for an unsatisfactory response may be the functional genesis of heartburn. The purpose of the presented clinical observation is to demonstrate the heterogeneity of patients with heartburn, the role of functional research methods in the differential diagnosis of various conditions that accompany this symptom. A 42-year-old patient was admitted for an additional clinical examination with complaints of heartburn refractory to antisecretory therapy, which included high-resolution esophageal manometry, 24-hours pH-impedance. The manometric assessment of the structure and function of the lower esophageal sphincter, as well as the contractility of the thoracic esophagus, revealed

no violations. The data of 24-hours pH-impedance demonstrated the absence of pathological reflux and the association of active symptoms with refluxes, which determined the functional nature of heartburn and explained the ineffectiveness of treatment with proton pump inhibitors. Heartburn can be functional in nature and significantly reduce the quality of life of patients. Functional heartburn requires different management tactics from gastroesophageal reflux disease, which is based on an adequate differential diagnosis, including functional research methods such as high-resolution esophageal manometry and 24-hours pH-impedance measurement, which allow to exclude other conditions accompanied by similar symptoms.

Keywords: functional heartburn, high-resolution esophageal manometry, 24-hours pH-impedance, reflux, heartburn, gastroesophageal reflux disease

For citation: Barkalova E.V., Andreev D.N., Ovsepian M.A. The importance of functional diagnostics in determining the cause of antisecretory therapy inefficiency in a patient with heartburn: clinical observation. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):46–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-46-53.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее часто фиксируемых диагнозов в клинической практике гастроэнтеролога. Типичный симптомокомплекс ГЭРБ представлен в первую очередь изжогой, являющейся часто основным симптомом заболевания, значительно снижающим качество жизни пациентов и их работоспособность. Хорошо известно, что основой консервативной терапии пациентов с ГЭРБ, согласно как международным, так и отечественным рекомендациям, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [1, 2]. Но далеко не всегда кислотосупрессивная терапия влечет за собой купирование изжоги. Это может быть обусловлено целым рядом факторов [3], в т. ч. и клинически схожими с ГЭРБ состояниями, такими, как функциональная изжога (ФИ) и гиперсенситивный пищевод (ГП), в основе которых лежат иные патогенетические механизмы [4].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К. 42 лет в апреле 2019 г. была направлена в клинику гастроэнтерологом поликлинического звена с диагнозом «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма, рефрактерное течение» с целью дополнительного обследования для уточнения диагноза и выбора дальнейшей лечебной тактики. Пациентка предъявляла жалобы на ежедневные эпизоды изжоги, а также чувство кислого во рту даже на фоне антисекреторной терапии двойными дозами ИПП.

Anamnesis morbi: вышеуказанные симптомы пациентка отмечала в течение 10 лет. Обследовалась амбулаторно в объеме ежегодной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). По заключениям многочисленных протоколов исследования (в т. ч. последнего от марта 2019 г.), данных за повреждение слизистой оболочки пищевода получено не было. Также в марте 2019 г. было выполнено рентгенографическое исследование с пассажем бариевой взвеси, по результатам которого был выявлен дивертикул свода желудка. В течение последних 10 лет пациентка принимала курсы в различных комбинациях антацидных препаратов, прокинетики, ИПП различных поколений в стандартной и двойной дозировке, на фоне чего отмечала

временный положительный эффект с частичным купированием изжоги и с последующим ее возвращением к исходной частоте и интенсивности.

Anamnesis vitae: социальный статус: пациентка в течение 17 лет работает бухгалтером, профессиональной деятельностью недовольна, семьи не имеет. Психологический статус: пациентка тревожна, эмоционально лабильна, фиксирована на ощущениях.

В ходе настоящего обследования пациентке были выполнены манометрия пищевода высокого разрешения и суточная рН-импедансометрия.

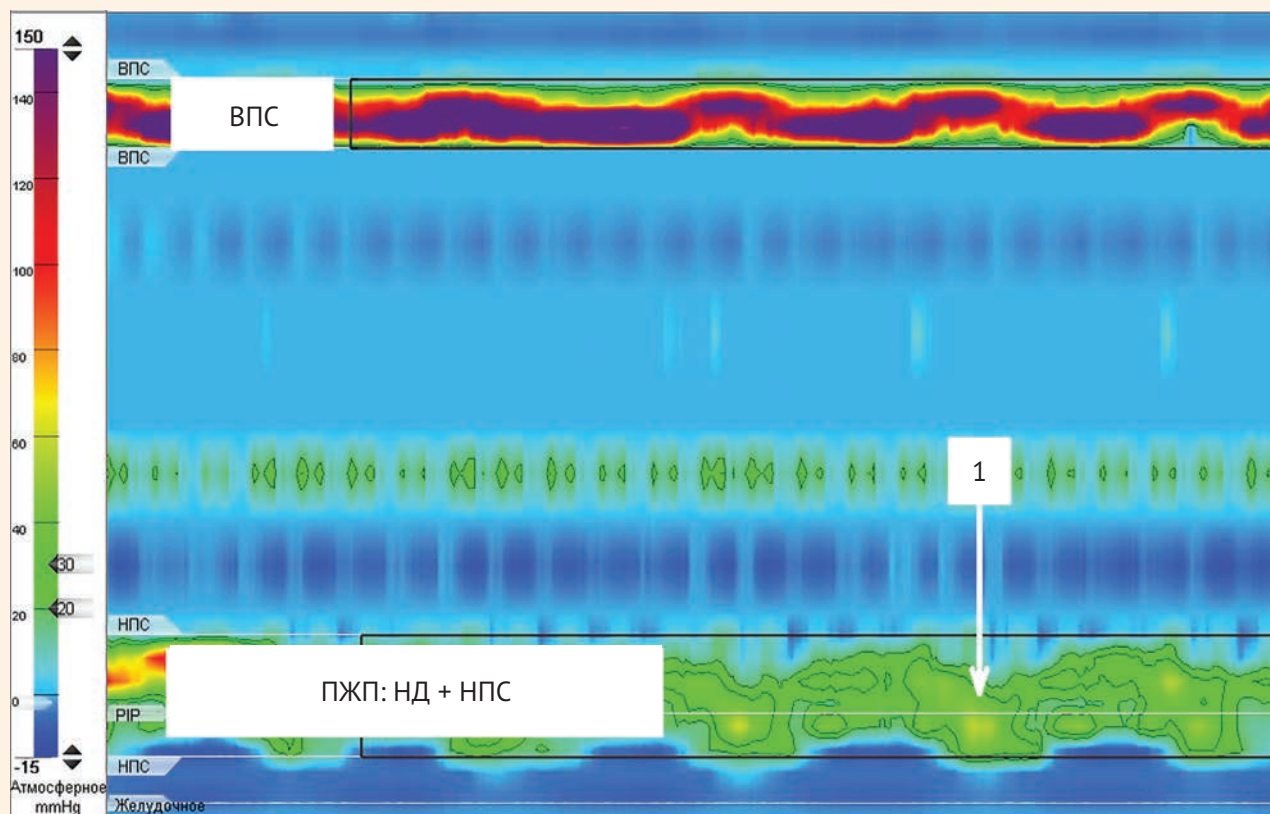
Манометрия пищевода высокого разрешения выполнялась по стандартной методике с 10 глотками воды по 5 мл в положении лежа на спине (36-канальный твердотельный катетер, MMS, Нидерланды). Оценивались структура и функция пищеводно-желудочного перехода (ПЖП), двигательная функция грудного отдела пищевода в соответствии с Чикагской классификацией [5, 6]. Данных за снижения тонуса ПЖП, а также наличие признаков грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) получено не было (рис. 1).

При оценке сократительной функции грудного отдела пищевода, согласно Чикагской классификации v3.0, были выявлены признаки нормальной моторики, когда в 100% глотков определяется нормальная по форме и интенсивности перистальтика (рис. 2) [5, 6].

Суточная рН-импедансометрия выполнялась после 7-дневной отмены ИПП. Согласно Лионскому консенсусу, при наличии симптоматики ГЭРБ, но при отсутствии ее достоверных эндоскопических признаков исследование должно быть выполнено без ИПП (рис. 3) [2].

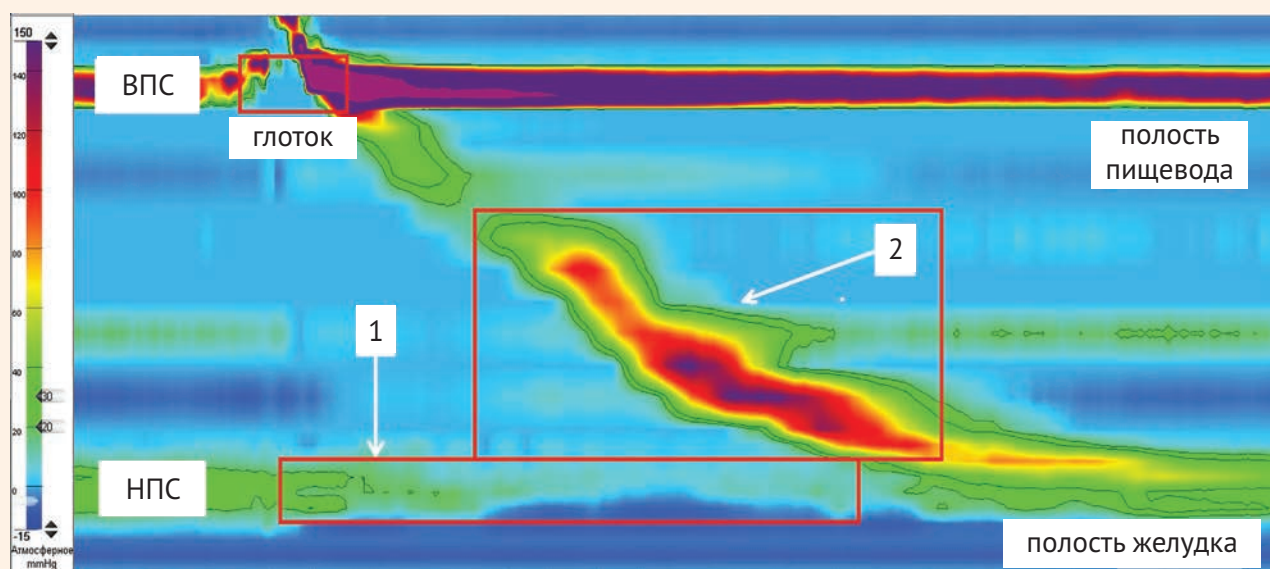
Оценивались такие показатели, как процент времени за сутки с рН < 4 в пищеводе, который составил 0,5%; количество кислых рефлюксов – 2 за сутки; количество слабокислых рефлюксов – 23 за сутки. Согласно Лионскому консенсусу, процент времени за сутки с рН < 4 в пищеводе считается нормальным при значении < 4% [2]. Таким образом, патологические рефлюксы у пациентки выявлены не были. Также анализировалась связь изжоги с рефлюксами на основании таких параметров, как индекс симптома (Symptom index, SI) и вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (Symptom Association Probability, SAP). В ходе суточного исследования пациентка отметила 18 эпизодов изжоги, ни один

- **Рисунок 1.** Манометрия пищевода высокого разрешения. Пищеводно-желудочный переход. Пациентка К., 42 года
- **Figure 1.** High-resolution esophageal manometry. Esophageal-gastric junction. Patient K., 42 years old



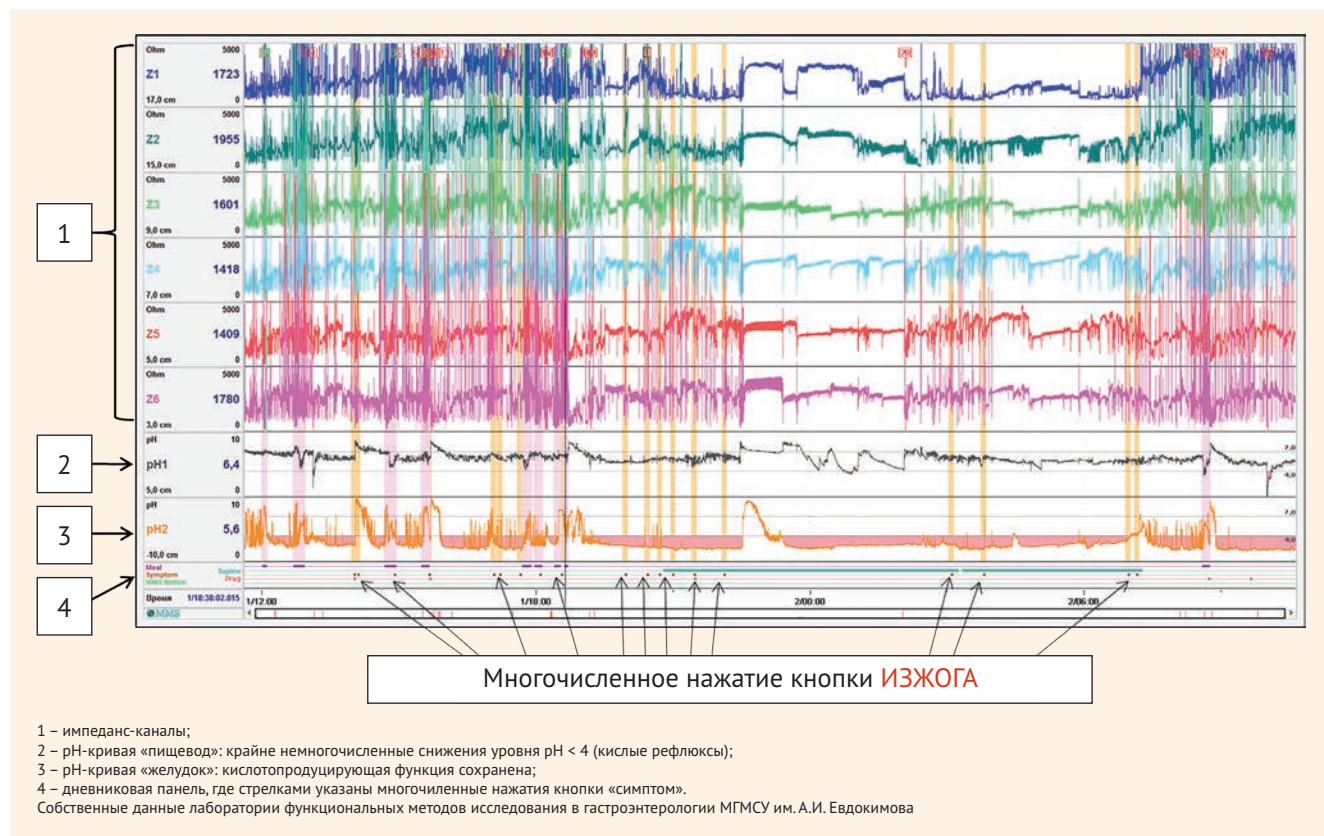
ВПС – верхний пищеводный сфинктер; НПС – нижний пищеводный сфинктер; ПЖП – пищеводно-желудочный переход; НД – ножки диафрагмы
ПЖП: представлен единой зоной давления, создаваемой НД и НПС (отсутствие ГПОД);
1 – давление покоя ПЖП – 44 мм рт.ст. (норма 10–45 мм рт.ст.)
Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

- **Рисунок 2.** Манометрия пищевода высокого разрешения. Нормальная моторика. Пациентка К., 42 года
- **Figure 2.** High-resolution esophageal manometry. Normal motility. Patient K., 42 years old



ВПС – верхний пищеводный сфинктер; НПС – нижний пищеводный сфинктер
1 – суммарное давление расслабления НПС в ответ на глоток – 14 мм рт.ст. (норма до 28 мм рт.ст. для твердотельного катетера);
2 – суммарная сократимость дистального сегмента – 2 096 мм рт.ст. * см * с (норма 450–8 000 мм рт.ст. * см * с) – нормальная перистальтика
Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

- **Рисунок 3.** Общий вид суточной рН-импедансометрии (без ИПП). Пациентка К., 42 года
- **Figure 3.** General view of the 24-hours pH-impedance (off PPIs). Patient K., 42 years old



из которых с рефлюксами не совпал – SI и SAP были отрицательными, что свидетельствовало об отсутствии связи между симптомами и рефлюксами (рис. 4). Таким образом, диагноз «ГЭРБ» был исключен и подтвержден функциональный характер изжоги.

ОБСУЖДЕНИЕ

ФИ является одной из причин, почему пациенты могут не чувствовать облегчения состояния на фоне приема ИПП. Распространенность ФИ трудно определить точно, но у 21–39% пациентов с изжогой, не ответивших на терапию ИПП, после более детального обследования устанавливается данный диагноз [7]. В случае ФИ чувство жжения за грудиной не имеет рефлюксную природу. Однако часто таких пациентов ошибочно относят к страдающим ГЭРБ, назначая им в т. ч. двойные дозы ИПП или даже рекомендуя антирефлюксное хирургическое лечение, которое оказывается в лучшем случае неэффективным. Именно поэтому важно уметь дифференцировать ФИ для выбора правильной тактики ведения этих пациентов.

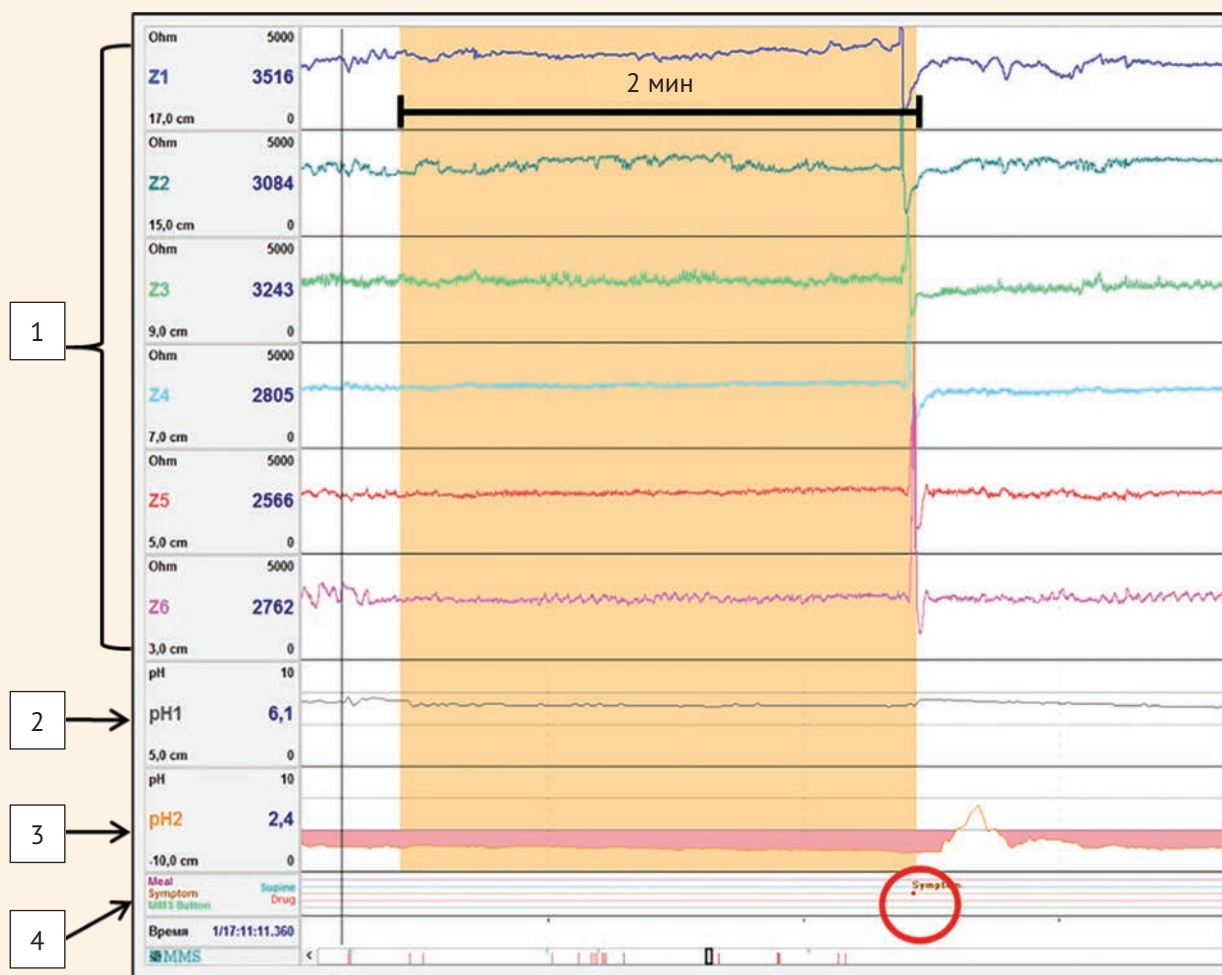
Римские критерии IV определяют ФИ как загрудинное жжение или боль, которые рефрактерны к стандартной антисекреторной терапии при условии отсутствия ГЭРБ, гистопатологических изменений слизистой пищевода, двигательных или структурных нарушений пищевода [8]. В основе развития ФИ лежит механизм висцеральной гиперчувствительности.

ФИ значительно чаще встречается у женщин среднего возраста и имеет перекрест с другими функциональными расстройствами, такими как функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника. Кроме того, отмечается коморбидность ФИ с психологическими расстройствами [7].

Поэтому актуальным становится вопрос дифференциальной диагностики ФИ, ГЭРБ, а именно неэрозивной ее формы, и ГП, составляющих основной спектр состояний, которым сопутствует изжога. С этой целью применяются современные функциональные методы исследования: манометрия пищевода высокого разрешения и суточная рН-импедансометрия. Так, в исследовании E. Savarino et al. было продемонстрировано, что из 329 пациентов с предполагаемой по клиническим и эндоскопическим данным неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), согласно данным суточной рН-импедансометрии, 36% пациентов были выделены в группу с ГП, 24% – в группу с ФИ и лишь у 40% пациентов была убедительно диагностирована НЭРБ [9].

Таким образом, если у пациента с изжогой эндоскопически отсутствуют изменения слизистой пищевода, такие как эзофагит класса C/D по Лос-анджелесской классификации, пищевод Баррета, пептическая стриктура, эозинофильный эзофагит и др., или выявлены неубедительные признаки ГЭРБ в виде эзофагита класса A/B по Лос-анджелесской классификации, показано дополнительное обследование [2].

● **Рисунок 4.** Фрагмент суточной рН-импедансометрии (без ИПП). Пациентка К., 42 года
 ● **Figure 4.** Fragment of the 24-hours pH-impedance (off PPIs). Patient K., 42 years old



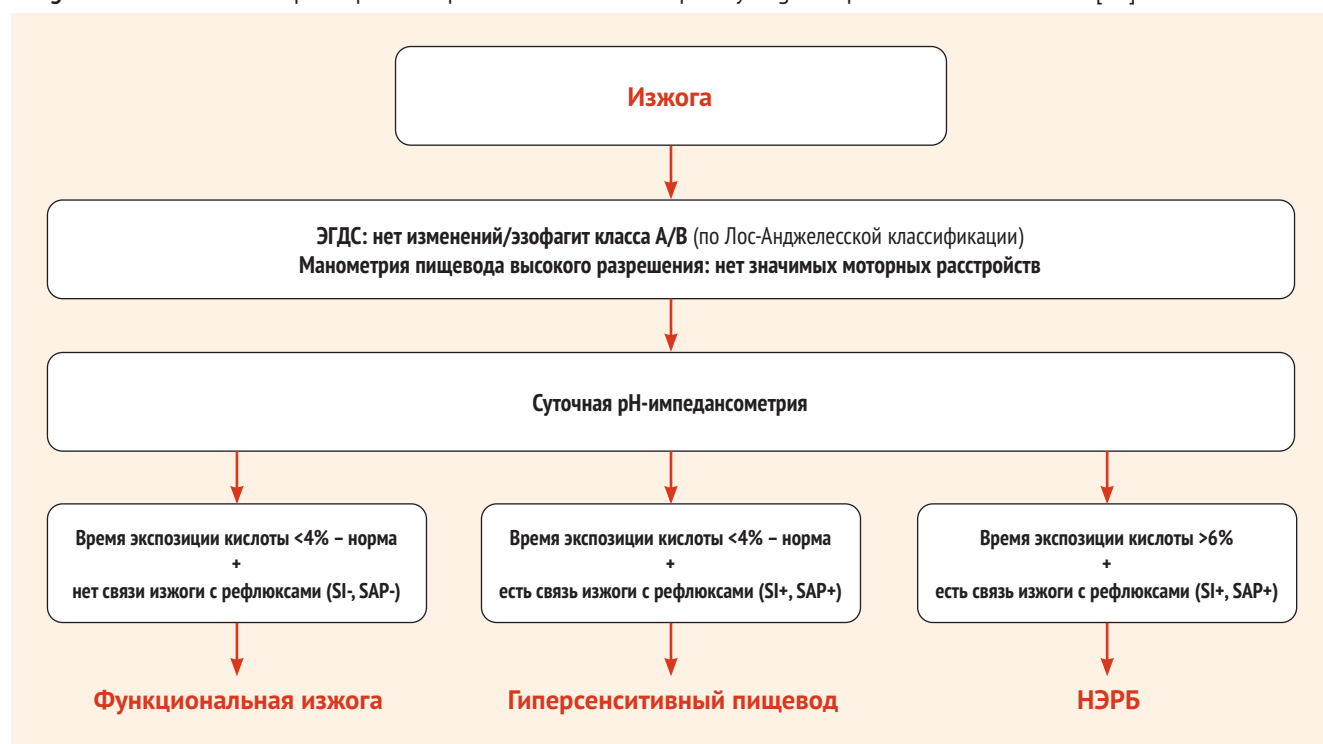
1 – импеданс-каналы;
 2 – рН-кривая «пищевод»: рН = 6,1;
 3 – рН-кривая «желудок»: кислотопродуцирующая функция сохранена;
 4 – дневниковая панель, где красный круг обозначает нажатие кнопки «симптом»
 Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Манометрия пищевода высокого разрешения в данном случае необходима для исключения значимых моторных расстройств пищевода, которые могут сопровождаться изжогой: ахалазии кардии, обструкции ПЖП, отсутствия сократимости, дистального эзофагоспазма и гиперконтрактивного пищевода.

Суточная рН-импедансометрия – это комбинация классической рН-метрии, фиксирующей кислые рефлюксы по эпизодам $\text{pH} < 4$, и импеданс-мониторинга, позволяющего выявлять рефлюксы по физическим свойствам (жидкие, газовые, смешанные) вне зависимости от рН (в т. ч. при $\text{pH} > 4$). Одним из основных дифференциальных показателей патологического рефлюкса является процент времени за сутки с $\text{pH} < 4$ в пищеводе или время экспозиции кислоты (%). Согласно Лионскому консенсусу, данный параметр считается достоверно нормальным при значении $< 4\%$ и достоверно свидетельствует о наличии патологического рефлюкса при значении $> 6\%$ [2]. Крайне важным достоинством метода является возможность оценки связи симптомов пациен-

та с рефлюксами на основании таких показателей, как индекс симптома (Symptom index, SI) и вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (Symptom Association Probability, SAP). SI – это процент симптомов одного типа, связанных с рефлюксами, по отношению к общему числу симптомов этого типа, зафиксированных во время исследования. SI считается положительным, если его значение составляет не $< 50\%$. SAP – это характеристика, которая устанавливает вероятность взаимосвязи симптомов и рефлюксов. Считается, что связь между рефлюксами и симптомами установлена, если $\text{SAP} \geq 95\%$ [2]. Главным образом на основании указанных параметров производится дифференциальная диагностика ФИ, НЭРБ и ГП. Так, ФИ может быть достоверно диагностирована, если время экспозиции кислоты в норме ($< 4\%$), а SI и SAP отрицательные. При гиперчувствительном пищеводе время экспозиции кислоты также в норме ($< 4\%$), но SI и SAP положительны. При повышенном времени экспозиции кислоты $> 6\%$ и положительных SI и SAP можно убедительно говорить о НЭРБ (рис. 5) [10].

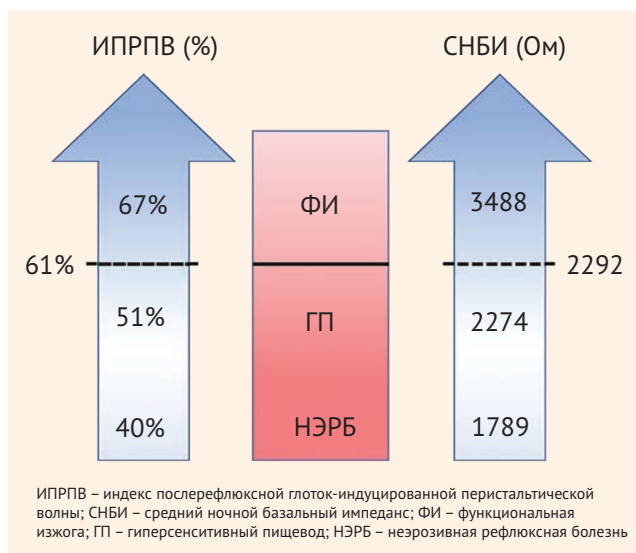
- **Рисунок 5.** Классификация параметров рН-импедансометрии у пациентов с изжогой без эндоскопических изменений [10]
 ● **Figure 5.** Classification of pH impedance parameters in endoscopically negative patients with heartburn [10]



В случаях, когда процент времени за сутки с $\text{pH} < 4$ в пищеводе попадает в зону «серых» значений (4–6%) или имеется расхождение между SI и SAP, можно ориентироваться на дополнительные показатели: средний ночной базальный импеданс (СНБИ), измеряемый с помощью рН-импеданс-датчиков, и индекс пострефлюксной перистальтической волны, индуцированной глотанием (ИПРПВ). В ряде исследований показано, что низкие значения СНБИ ($< 2\,292$ Ом) характерны для пациентов с НЭРБ, у которых есть изменения целостности слизистой оболочки пищевода на фоне рефлюксов, в то время как у пациентов с ФИ этот показатель имеет нормальные значения, как и у здоровых людей [11–13]. ИПРПВ – это доля эпизодов рефлюкса с последующим глотанием. Нормальный ИПРПВ ($> 0,61$) также может помочь отличить пациентов с функциональной изжогой от пациентов с ГЭРБ, у которых он часто снижен (рис. 6) [14].

Хотя ФИ не представляет собой расстройство с соматической угрозой, влияние на качество жизни пациента может быть весьма существенным. Поэтому терапия должна быть направлена на снижение частоты и интенсивности изжоги до полного ее купирования, а также на профилактику рецидивов симптоматики с целью улучшения качества жизни пациентов. И в данном случае должны быть использованы иные подходы, чем те, что лежат в основе лечения пациентов с ГЭРБ. То есть ИПП не играют терапевтической роли при ФИ, за исключением лишь тех случаев, когда доказан ее перекрест с ГЭРБ [15]. Кроме того, существуют данные, что среди антисекреторных препаратов блокаторы H_2 -рецепторов могут выступать как модуляторы боли и оказывать тем

- **Рисунок 6.** Средние значения ИПРПВ и СНБИ для пациентов с изжогой и без эндоскопических изменений [14]
 ● **Figure 6.** Average values of PSPW index and MNBI for different categories of patients with heartburn and negative endoscopy [14]



самым положительный эффект у пациентов с ФИ [16]. В лечении ФИ терапевтическим эффектом обладают нейромодуляторы, представленные трициклическими антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, модуляторы серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина [7]. Из нефармакологических методов лечения пациентов с ФИ описано применение гипнотерапии. В небольшом исследовании M.E. Riehl et al.,

включавшем 9 пациентов с ФИ, было продемонстрировано значительное улучшение их самочувствия в отношении изжоги, снижение уровня тревожности и, как следствие, повышение качества жизни [17]. Антирефлюксная хирургия у пациентов с ФИ не имеет точек приложения, кроме случаев перекреста с ГЭРБ при наличии показаний к оперативному вмешательству [18–21]. Нормальные значения процента времени за сутки с pH < 4 в пищеводе являются фактором риска неблагоприятного исхода фундопликации [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изжога является одним из основных симптомов ГЭРБ, однако нередко может носить функциональный характер.

ФИ значительно снижает качество жизни пациентов и требует отличной от ГЭРБ тактики ведения. В основе эффективного лечения ФИ лежит адекватная дифференциальная диагностика пациентов с изжогой и неубедительными для ГЭРБ данными эндоскопии, особенно в условиях неэффективности эмпирической терапии ИПП. Помимо тщательного расспроса, сбора анамнестических данных, эндоскопического исследования, важно проведение функциональных исследований: манометрии пищевода высокого разрешения и суточной pH-импедансометрии, позволяющих исключить другие состояния, сопровождающиеся изжогой.



Поступила / Received 25.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2021

Принята в печать / Accepted 14.04.2021

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
- Gyawali C., Kahrilas P., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Yadlapati R., DeLay K. Proton Pump Inhibitor–Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15–27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.
- Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.003.
- Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J., Pandolfino J.E. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. International High Resolution Manometry Working Group. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):160–174. doi: 10.1111/nmo.12477.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93–100. doi: 10.26442/terarkh201890593-100.
- Fass R., Zerbib F., Gyawali C.P. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2286–2293. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.034.
- Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00178-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
- Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Gemignani L., Malesci A., Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol*. 2012;47(2):159–168. doi: 10.1007/s00535-011-0480-0.
- 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.
- De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Tutuian R., Frazzoni M., Piaggi P. et al. Association between baseline impedance values and response to proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1082–1088. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.035.
- De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Bellini M., Bredenoord A.J., Franchi R. et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(1):28–35. doi: 10.1111/nmo.12221.
- Rengarajan A., Savarino E., Della Coletta M., Ghisa M., Patel A., Gyawali C.P. et al. Mean Nocturnal Baseline Impedance Correlates with Symptom Outcome When Acid Exposure Time is Inconclusive on Esophageal Reflux Monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):589–595. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.044.
- Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N., Tolone S., Martinucci I., Fuccio L. et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(1):1–7. doi: 10.20524/aog.2017.0199.
- Fass O.Z., Fass R. Overlap Between GERD and Functional Esophageal Disorders—a Pivotal Mechanism for Treatment Failure. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(1):161–164. doi: 10.1007/s11938-019-00224-7.
- Rodriguez-Stanley S., Ciociola A.A., Zubaidi S., Proskin H.M., Miner P.B. Jr. et al. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(9):975–982. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02217.x.
- Riehl M.E., Pandolfino J.E., Palsson O.S., Keefer L. Feasibility and acceptability of esophageal directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus*. 2016;29(5):490–496. doi: 10.1111/dote.12353.
- Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. doi: 10.17116/terarkh201789276-83.
- Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р., Шабуров Р.И. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(2):96–105. doi: 10.15690/vramn1211.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4–11. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
- Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. Дюоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5–8. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7724>.

References

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
- Gyawali C., Kahrilas P., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Yadlapati R., DeLay K. Proton Pump Inhibitor–Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15–27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.
- Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.003.
- Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J., Pandolfino J.E. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. International High Resolution Manometry Working

- Group. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160–174. doi: 10.1111/nmo.12477.
6. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryavyy Y.A., Barkalova E.V. et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskiy arkhiv = Terapevticheskiy Arkhiv.* 2018;90(5):93–100. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890593-100.
 7. Fass R., Zerbib F., Gyawali C.P. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2286–2293. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.034.
 8. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00178-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
 9. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Gemignani L., Malesci A., Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol.* 2012;47(2):159–168. doi: 10.1007/s00535-011-0480-0.
 10. 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.
 11. De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Tutuian R., Frazzoni M., Piaggi P. et al. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(6):1082–1088. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.035.
 12. De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Bellini M., Bredenoord A.J., Franchi R. et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(1):28–35. doi: 10.1111/nmo.12221.
 13. Rengarajan A., Savarino E., Della Coletta M., Ghisa M., Patel A., Gyawali C.P. et al. Mean Nocturnal Baseline Impedance Correlates with Symptom Outcome When Acid Exposure Time is Inconclusive on Esophageal Reflux Monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(3):589–595. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.044.
 14. Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N., Tolone S., Martinucci I., Fuccio L. et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(1):1–7. doi: 10.20524/aog.2017.0199.
 15. Fass O.Z., Fass R. Overlap Between GERD and Functional Esophageal Disorders—a Pivotal Mechanism for Treatment Failure. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(1):161–164. doi: 10.1007/s11938-019-00224-7.
 16. Rodriguez-Stanley S., Ciociola A.A., Zubaidi S., Proskin H.M., Miner P.B. Jr. et al. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(9):975–982. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02217.x.
 17. Riehl M.E., Pandolfino J.E., Palsson O.S., Keefer L. Feasibility and acceptability of esophageal directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus.* 2016;29(5):490–496. doi: 10.1111/dote.12353.
 18. Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2017;89(2):76–83. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789276-83.
 19. Maev I.V., Barkalova E.V., Kucheryavyy Yu.A., Ovsepyan M.A., Andreev D.N., Movtaya P.R., Shaburov R.I. Patterns of esophageal acidification and impairment of esophageal motility in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):96–105. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn1211.
 20. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(8):4–11. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
 21. Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreev D.N., Kazyulin A.N., Dicheva D.T. Duodenogastroesophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum.* 2014;16(8):5–8. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7724>.

Информация об авторах:

Баркалова Елена Вячеславовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, руководитель лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; maslovaalena@mail.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Овсепян Мария Александровна, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; solnshko_@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Barkalova, Teaching Associate of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Head of Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; maslovaalena@mail.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Research Associate of Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

Mariia A. Ovsepyan, Research Technician of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Research Associate of Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; solnshko_@mail.ru

Хронический бескаменный холецистит и билиарная дисфункция: как клинический диагноз влияет на тактику ведения?

Ю.А. Кучерявый¹✉, ORCID: 0000-0001-7760-2091, proped@mail.ru

М.Ф. Осипенко², ORCID: 0000-0002-5156-2842, ngma@bk.ru

¹ Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

Однотипная абдоминальная боль билиарного типа при функциональных расстройствах билиарного тракта и хроническом бескаменном холецистите вызывает объективные трудности дифференцирования не только между собой, но и с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Клиническая картина настолько однотипна и трудноотличима от желчнокаменной болезни, что часть пациентов подвергаются необоснованным хирургическим вмешательствам при ХБХ и ФРБТ. Отдельные публикации, лоббирующие подобную агрессивную стратегию, единичны и требуют уточнения в более масштабных исследованиях. Препаратами первого выбора при лечении ФРБТ выступают спазмолитики, в качестве адъювантных средств применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты. При ХБХ стартовая терапия будет аналогичной, но режим лечения может быть расширен за счет таргетной этиотропной (при выявлении причины холецистита – жардиаз, описторхоз и др.) или эмпирической антимикробной/противопаразитарной терапии. Наибольший интерес сегодня вызывает гимекромон – препарат с доказанным как экспериментальными, так и контролируемые исследованиями комбинированным желчегонным, селективным спазмолитическим действием, опосредованным эффектом снижения литогенности желчи и возможным противовоспалительным действием. Гимекромон эффективно купирует билиарную боль, не вызывая сокращения желчного пузыря, что определяет возможность его широкого применения как при ХБХ, так и при ФРБТ, как в монотерапии, так и в комбинации с другими средствами, в первую очередь с УДХК. В данной статье рассмотрены вопросы оптимизации диагностической и лечебной стратегии ведения пациентов с билиарной болью во избежание необоснованных холецистэктомий при акалькулезных заболеваниях билиарного тракта.

Ключевые слова: функциональные расстройства билиарного тракта, дискинезия, хронический бескаменный холецистит, спазмолитики, гимекромон

Для цитирования: Кучерявый Ю.А., Осипенко М.Ф. Хронический бескаменный холецистит и билиарная дисфункция: как клинический диагноз влияет на тактику ведения? *Медицинский совет.* 2021;(5):54–61. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-54-61.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic acalculous cholecystitis and biliary dysfunction: how does clinical diagnosis affect management?

Yury A. Kucheryavyi¹✉, ORCID: 0000-0001-7760-2091, proped@mail.ru

Marina F. Osipenko², ORCID: 0000-0002-5156-2842, ngma@bk.ru

¹ Ilyinsky Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Резюме

Similar abdominal pain of biliary type in functional disorders of biliary tract and chronic acalculous cholecystitis causes objective difficulties to differentiate not only between each other, but also with other diseases of gastrointestinal tract. The clinical picture is so homogeneous and difficult to distinguish from cholelithiasis that some patients undergo unreasonable surgical interventions for CAC and FDBT. Individual publications pushing for such an aggressive strategy are sporadic and need to be clarified in larger studies. The first choice drugs for treatment of FDBT are spasmolytics; ursodeoxycholic acid drugs are used as adjuvant agents. In CAC, the initial therapy will be similar, but the treatment regimen can be expanded with targeted etiotropic (if the cause of cholecystitis is identified – giardiasis, opisthorchiasis, etc.) or empirical antimicrobial/antiparasitic therapy. The greatest interest today is caused by hymecromone – a drug with proven by both experimental and controlled studies combined choleretic, selective spasmolytic action, mediated effect of reducing bile lithogenicity and possible anti-inflammatory action. Hymecromone effectively relieves biliary pain without causing gall-

bladder contractions, which determines the possibility of its wide application both in CAC and FDBT, both in monotherapy and in combination with other agents, primarily with UDCA. In this article the issues of optimization of diagnostic and therapeutic strategy of management of patients with biliary pain to avoid unreasonable cholecystectomies in acalculous diseases of the biliary tract are considered.

Key words: functional disorders of biliary tract, dyskinesia, chronic acalculous cholecystitis, spasmolytics, himecromone

For citation: Kucheryavyy Yu.A., Osipenko M.F. Chronic acalculous cholecystitis and biliary dysfunction: how does clinical diagnosis affect management? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):54–61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-54-61.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ) определяются как комплекс клинических симптомов (абдоминальная боль и симптомы диспепсии) вследствие моторно-тонических нарушений (дисфункций) желчного пузыря (ЖП) и сфинктеров (главным образом сфинктера Одди), при отсутствии признаков органической патологии желчевыводящей системы. Данные симптомы могут быть постоянными или возникать периодически, по крайней мере в течение не менее трех последних месяцев с началом проявлений не менее 6 мес. перед диагностикой. Вторичные нарушения моторики диагностируются чаще всего при патологии билиарного тракта воспалительного характера, а дисфункция сфинктера Одди (ДСО) развивается после холецистэктомии. Хронический бескаменный холецистит (ХБХ) — хроническое воспаление желчного пузыря, являющееся, как правило, следствием неизлеченного острого холецистита, в т. ч. паразитарной этиологии (описторхозная инвазия, аскаридоз и др.), но может с самого начала протекать как хронический процесс вследствие инфицирования желчи, хронического нарушения оттока желчи из ЖП с прогрессированием воспалительного процесса, утолщением и фибрированием стенок ЖП и присоединением вторичных моторных нарушений [1].

Ключевой особенностью ФРБТ и ХБХ является наличие абдоминальной боли билиарного типа [2], отмечающейся в т. ч. у многих пациентов после холецистэктомии [3], что вызывает объективные трудности клинической интерпретации при постановке клинического диагноза до получения результатов дополнительных методов исследования [4]. Купирование боли с использованием спазмолитических средств является ключевой стратегией ведения пациентов с ФРБТ и ХБХ, равно как и препаратов с желчегонным и/или нормализующим состав желчи эффектом. Однако если при ФРБТ эта тактика может оказаться достаточной в большинстве случаев, то при воспалительных изменениях может отмечаться рефрактерность в силу отсутствия этиотропного воздействия. Еще большие сложности возникают при неправильной трактовке причин боли и замене понятий, когда пациенты с ХБХ получают только симптоматическое лечение, а при

ФРБТ назначаются антимикробные, противопаразитарные средства, энтеросорбенты и т. п. [5] или же выполняются хирургические вмешательства при отсутствии желчнокаменной болезни [6]. Опираясь на результаты открытых несравнительных исследований [7–9], недавнего систематического обзора, включающего 29 исследований (2 891 пациент), хирургические вмешательства признаны несовершенной стратегией ввиду высокого процента плацебо-эффекта холецистэктомии при билиарной дисфункции [10].

Наметившийся в зарубежной практике тренд по выполнению холецистэктомии при билиарных дисфункциях, рефрактерных к консервативному лечению, представляется весьма дискуссионным ввиду отсутствия больших наблюдений и консенсусных документов в этой области, несмотря на высокую частоту выявления хронического воспаления в стенке желчного пузыря после холецистэктомии и значимый эффект купирования билиарной боли (в 86% случаев) [11]. Тем не менее данный факт лишний раз отражает наличие сложностей дифференциальной диагностики ФРБТ и ХБХ в клинической практике. Ключевым моментом неоднозначности стратегии хирургически активной позиции в отношении акалькулезных заболеваний билиарного тракта является момент признания «неэффективности» консервативной терапии. Неясно, что вкладывается в это понятие и реально ли исчерпан весь арсенал консервативных средств для купирования билиарной боли. Еще более существенным дефектом решения о необходимости холецистэктомии при отсутствии желчнокаменной болезни является невозможность прогнозирования послеоперационного купирования боли. Следует также учитывать, что Национальные клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации не рассматривают приемлемой хирургическую стратегию в лечении билиарных дисфункций, за исключением эндоскопической папиллотомии при ДСО [12].

В данной статье мы попытались структурировать указанные выше противоречия и предложить наш взгляд на оптимизацию диагностической и лечебной стратегии ведения пациентов с билиарной болью во избежание необоснованных холецистэктомий при акалькулезных заболеваниях билиарного тракта.

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БИЛИАРНОЙ БОЛИ, ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКАЯ ДИСКИНЕЗИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И БИЛИАРНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Согласно IV Римским критериям выделяют следующие варианты ФРБТ [13]:

- E1. Билиарная боль.
- E1a. Функциональное расстройство ЖП.
- E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа.
- E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа.

Главным диагностическим критерием ФРБТ, согласно этому документу, являются эпизоды боли в эпигастральной области/правом подреберье, включающие такие признаки, как:

- Длительность 30 мин и более, носящая стойкий характер.
- Рецидивы с разными интервалами (не ежедневно).
- Нарушение активности пациента и/или потребность в обращении за неотложной медицинской помощью.
- Отсутствие явной связи (<20%) с моторикой кишечника.
- Отсутствие существенного (<20%) облегчения при изменении положения тела или приеме антацидов/антисекреторных средств.

Поддерживающие критерии включают:

- Наличие тошноты, рвоты, сопровождающих боль.
- Иррадиация боли в спину, правую подлопаточную область.
- Пробуждение ото сна из-за боли.

Анализируя данные клинические критерии, становится понятно, что эти клинические признаки в случае значительной выраженности абдоминальной боли соответствуют т. н. желчной колике [1, 14].

Несмотря на ряд известных публикаций [1, 14], до сих пор отсутствует общественное признание гиперкинетической дискинезии ЖП [13, 15], с которой ряд авторов связывают такие особенности клиники, как постпрандиальная боль в верхних отделах живота, весьма вариабельная по временным характеристикам, сочетающаяся с метеоризмом и диареей [11, 14]. Действительно, международные [7] и национальные клинические рекомендации пока базируются на верификации только гипомоторной дискинезии ЖП [12], поскольку имеются объективные критерии диагностики снижения сократительной способности ЖП с помощью функционального УЗИ и/или холецистографии.

Отсутствие крупных высококачественных исследований, посвященных тонким деталям дифференциальной диагностики билиарных болей, отчасти определяется невозможностью воспроизведения масштабного скрининга в рамках научной программы из-за отсутствия доступных критериев, частым сочетанием билиарной дисфункции с другими заболеваниями, протекающими с абдоминальной болью (диспепсия и синдром раздраженного кишечника) [16, 17], или же невозможностью клинической дифференциации между функциональной диспепсией и билиарной болью вообще [18]. Данные противоречия определили рождение альтернативного термина, не имеющего пока общемирового признания и не отраженного в консенсусных документах, но в клинической практике используемого давно – «билиарной диспепсии» [19], под которой обычно понимают раз-

нообразные рецидивирующие боли в правом подреберье и симптомы диспепсии при отсутствии очевидных структурных нарушений со стороны желчевыводящих путей. Удачность термина «билиарная диспепсия» несомненна, ибо его применение возможно как при дискинезии ЖП, так и при ДСО, билиарном сладже и состояниях с доказанной гиперчувствительностью билиарного тракта и/или двенадцатиперстной кишки, у пациентов как с нарушенной, так и нормальной функцией ЖП [19]. Однако отсутствие однозначного определения данного термина ограничивает возможности его применения. Согласно международным критериям в случае отсутствия данных за вторичный генез билиарных болей и недостаточного количества данных, верифицирующих их причину (нарушения моторики ЖП или СО), рекомендовано пользоваться термином «функциональная билиарная боль» [13].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ввиду отсутствия строгой специфичности клинических признаков и низкой чувствительности скрининговых методик визуализации билиарного тракта, ФРБТ и ХБХ довольно сложно дифференцировать не только между собой, но и от других заболеваний желудочно-кишечного тракта. В сочетании с частым игнорированием в практическом здравоохранении международных клинических критериев диагностики мы сегодня имеем очевидные трудности определения истинной распространенности этих заболеваний [20].

Распространенность ФРБТ, по разным оценкам зарубежных и отечественных исследователей, колеблется от 12 до 58%. При этом среди женщин они встречаются в 2–3 раза чаще, чем среди мужчин, страдают чаще лица молодого возраста (18–35 лет), астенической конституции и пониженного питания [1]. Признаков воспаления и конкрементов не обнаруживается у 28,3% пациентов, страдающих рецидивирующей абдоминальной болью билиарного типа [21].

В российском эпидемиологическом исследовании, опубликованном в 2015 г. [20], при опросе 1 634 врачей (80% терапевтов и 20% гастроэнтерологов) из более чем 20 городов РФ было показано, что диагноз «ФРБТ» (дискинезия желчевыводящих путей) в своей практике ставят только 40% врачей вне зависимости от длительности их врачебного стажа. При этом оказалось, что с данными расстройствами врачи все же сталкиваются, но, видимо, не выносят в основной диагноз, поскольку функциональное расстройство ЖП, ДСО билиарного и панкреатического типов встречались в клинической практике у 72, 23 и 18% респондентов соответственно. Данное исследование также показало, что для диагностики ФРБТ 86% врачей проводят УЗИ и всего 7 и 11% специалистов используют УЗИ с функциональными пробами и дуоденальное зондирование соответственно [20]. При этом и в ряде ранних публикаций [22], и в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации функциональные пробы при УЗИ или холецистография являются важнейшим методом диагностики дисфункции ЖП [12].

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Трудности клинической верификации причин боли в верхних отделах живота из-за схожести клинических проявлений очевидны. Предложенный экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации алгоритм позволяет дифференцировать билиарные расстройства от прочих причин абдоминальной боли и является одним из ключевых мест рекомендаций [2]. Для исключения вторичных (органических) причин билиарной боли рекомендовано провести функциональные пробы печени и оценку ферментов поджелудочной железы, эндоскопическую оценку состояния сфинктера Одди, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, эндоскопическое УЗИ [13]. Дополнительное применение ультразвуковой функциональной или изотопной холецистографии является обязательной технологией для определения дисфункции ЖП [12], причем, по всей видимости, эту технологию стоит применять значительно шире, например у пациентов с синдромом раздраженного кишечника [16] и при рефрактерной к стандартной терапии функциональной диспепсии [18].

Высокая распространенность гиперхолестеринемии при желчнокаменной болезни [23] и неблагоприятный эпидемиологический тренд роста распространенности ожирения и жировой болезни печени [24] в ближайшие годы могут стать облигатными показаниями для ранней диагностики билиарной дисфункции и сладж-синдрома с целью уменьшения заболеваемости желчнокаменной болезнью, что уже апробировано на модели профилактики этого заболевания после бариатрической хирургии [25] и гастрэктомии [26]. Условными признаками, позволяющими ставить диагноз «ХБХ» в рутинной практике, будут маркеры воспаления (как в крови, что встречается редко, так и в желчи, что системно трудновоспроизводимо) в сочетании с данными методик визуализации и возможными дополнительными условно

специфичными, клиническими и лабораторными биомаркерами, например при жардиазе или описторхозе (рис.). Отсутствие вышеуказанного блока биомаркеров у пациента с билиарной болью и/или диспепсией с большей степенью вероятности должно лечь в основу концепции о ФРБТ, когда отсутствует возможность этиотропной терапии.

Препаратами первого выбора при лечении билиарной дисфункции выступают спазмолитики, в качестве адъювантных средств применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [12]. Подобные комбинированные режимы, в частности комбинация гимекромона и УДХК, доказали свою эффективность в сравнительных клинических исследованиях [27]. При ХБХ первый выбор средств лечения будет аналогичным, но режим лечения может быть расширен за счет таргетной этиотропной (при выявлении причины холецистита) или эмпирической противомикробной терапии (рис.).

Ввиду отсутствия валидированных алгоритмов диагностической и лечебной стратегии при ХБХ и ФРБТ мы можем опираться сегодня лишь на собственный опыт и результаты эпидемиологических исследований. Так, в упомянутом выше отечественном исследовании [20] при ответе на вопрос «Какие препараты для лечения ФРБТ вы назначаете?» – врачи в 70% случаев выбирали препараты с желчегонным действием, в т. ч. комбинацию двух желчегонных средств, и лишь в 38% случаев назначали УДХК. При этом спазмолитики назначали только 36% врачей. Выбор остальных групп лекарственных препаратов был представлен еще реже – прокинетики 4,4% и в 1% случаев – прочие средства (антибиотики, про- и пребиотики, ферменты и т. д.) [20].

Целесообразность применения УДХК при ФБТ и ХБХ сомнений не вызывает ввиду явного воздействия на литогенность желчи, лизис билиарного сладжа и улучшения моторики при длительном применении [28], а также присущих препарату противовоспалительных свойств, доказанных контролируемыми исследованиями [29]. Кроме этого,

- **Рисунок.** Эмпирическая лечебная тактика при хроническом бескаменном холецистите и билиарных дисфункциях желчного пузыря
 ● **Figure.** Empirical treatment tactics in chronic acalculous cholecystitis and biliary gallbladder dysfunction



в недавнем контролируемом исследовании было показано, что УДХК достоверно снижает выраженность симптомов диспепсии и в 4 раза сокращает частоту синдрома избыточного бактериального роста по данным дыхательного водородного теста [30]. Полученные данные подтверждают мнение о ключевой роли кишечной микробиоты и избыточного бактериального роста в развитии рефрактерности функциональных заболеваний к стандартным фармакотерапевтическим подходам [31], а также объясняет и эффективность монотерапии рифаксимидом синдрома диспепсии [32].

Отдельного внимания при обсуждении лечения как ХБХ, так и ФРБТ заслуживает гимекромон (4-метилумбеллиферон), характеризующийся комбинированным – желчегонным, спазмолитическим действием и опосредованным эффектом снижения литогенности желчи [33]. Гимекромон одобрен в Европе и Азии для лечения билиарных болей и билиарной диспепсии путем устранения спазма и нормализации моторики желчевыводящих путей. В Германии он представлен под торговыми наименованиями Chol-Spasmolekten и Chol-spasmin forte, в Японии – Adesin C и Tridemon, в Чехии, Польше и Словакии – Cholestil, в Италии – Cantabiline, в России – Одестон. Таким образом, уже в самом названии препаратов с действующим веществом гимекромон отражена его спазмолитическая активность в отношении желчевыводящих путей и сфинктера Одди.

В экспериментальных исследованиях доказано, что введение гимекромона (как внутривенное, так и энтеральное) быстро купирует спазм сфинктера Одди, вызванный морфином и карбахолином на длительный период времени и предотвращает такой спазм при профилактическом введении. Селективность спазмолитического влияния гимекромона на сфинктер Одди объяснялась его высокой концентрацией в желчи [34].

Спазмолитическое действие гимекромона можно объяснить прямым миотропным влиянием на гладкую мускулатуру, свойственным кумариновым производным вообще. Кумариновые производные расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевых путей даже в условиях спазма под действием ацетилхолина, адреналина, хлорида бария, морфина. Это связывают с влиянием на концентрацию оксида азота и циклического аденозингуанозинмонофосфата, которые снижают концентрацию кальция в клетке [35]. Кроме того, предполагается, что гимекромон обладает противовоспалительным действием [36].

В клинических исследованиях с применением манометрии было показано, что гимекромон достоверно снижал давление сфинктера Одди ($p < 0,001$) за счет увеличения времени открытия сфинктера. Было отмечено, что введение препарата позволяет быстро нормализовать давление сфинктера Одди даже на фоне спазма, вызванного введением морфина. Препарат оказывал дозозависимый эффект, при этом результаты были сходными как при внутривенном, так и при внутрипротоковом введении гимекромона [37]. В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании доказано, что спазм общего желчного протока, возникающий в результате приема стандартной пищевой нагрузки, может быть купирован внутривенным введением 400 мг гимекромона. Изучение эффектов гимекромона

в широком временном интервале от 1 до 40 мин позволило установить временные пики активности гимекромона: наибольший эффект отмечался через 10 и 15 мин после его введения и составлял 36 и 20% соответственно по отношению к плацебо [38]. В контексте данной статьи чрезвычайно важен доказанный эффект гимекромона – купирование боли у пациентов с бескаменной желчной коликой [39], что подтверждается более поздними плацебо-контролируемыми перекрестными исследованиями, свидетельствующими о влиянии гимекромона на моторику желчных протоков и отсутствии влияния на сократительную способность ЖП [40]. Данный факт подтверждает селективное воздействие препарата на облегчение желчеоттока не за счет усиления сокращений ЖП. A.L. Abate et al. в двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании изучали влияние гимекромона при пероральном приеме в дозе 1 200 мг/сут в течение 14 дней на двигательные расстройства билиарного тракта и связанную с ними абдоминальную боль. Было установлено, что гимекромон после 14-дневного курса лечения уменьшал абдоминальные боли, связанные с моторными нарушениями билиарного происхождения на 70,3%, в то время как в контрольной группе эти показатели составляли всего 43,8%. Препарат хорошо переносился, что, по мнению лечащих врачей, позволило достичь результата у 88,5% из общего числа пролеченных пациентов с моторными заболеваниями желчевыводящих путей [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, заболевания билиарного тракта являются широко распространенными, широко варьирующими в плане прогноза – от снижения качества жизни до жизнеугрожающих осложнений, но довольно однотипными по своим клиническим проявлениям, что вызывает порой трудности в клинической практике. Поэтому после формирования клинической гипотезы о наличии билиарной патологии до детальной оценки характера изменений и моторно-тонических нарушений требуется проведение достаточного объема исследований. Многие терминологические и тактические вопросы находятся в состоянии активного обсуждения. Однако ключевые подходы к лечению функциональных расстройств билиарного тракта определены достаточно. Так, среди спазмолитической терапии особое место занимает гимекромон. В многочисленных исследованиях доказано, что гимекромон обладает селективным спазмолитическим действием в отношении желчных протоков и сфинктера Одди. Гимекромон снижает базальное давление сфинктера Одди и пролонгирует время открытия сфинктера, тем самым увеличивает (восстанавливает) пассаж желчи по желчным путям. Препарат купирует билиарную боль [42], что определяет возможность его применения как при хроническом бескаменном холецистите, так и при функциональных расстройствах билиарного тракта, как в монотерапии, так и в комбинации с другими средствами, в первую очередь с УДХК.



Поступила / Received 15.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2021
Принята в печать / Accepted 06.04.2021

Список литературы

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А. *Болезни билиарного тракта: диагностика и лечение*. М.; 2010. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21002621&>.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Осипенко М.Ф. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(4):71–80. Режим доступа: https://gastroe.ru/files/rekomendatsii_abdominalnaya_bol.pdf.
3. Кучерявый Ю.А. Состояние после холецистэктомии: взгляд гастроэнтеролога. *Медицинский совет*. 2013;(6):39–44. doi: 10.21518/2079-701X-2013-6-39-44.
4. Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А. Заболевания билиарного тракта (обзор материалов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 10–12 октября 2011 г., Москва). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(3):7–12. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/426-zabolevaniya-biliarnogo-trakta-br-i-obzor-materialov-semnadtsyoy-rossiyskoy-gastroenterologicheskoy>.
5. Полунина Т.Е. Алгоритм диагностики и лечения дисфункций билиарного тракта. *Архивъ внутренней медицины*. 2015;(1):27–32. Режим доступа: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/366>.
6. Thiels C.A., Hanson K.T., Chawla K.S., Topazian M.D., Paley K.H., Habermann E.B., Bingenier J. Functional gallbladder disease: operative trends and short-term outcomes. *Surgery*. 2016;160(1):100–105. doi: 10.1016/j.surg.2016.03.005.
7. Pihl K.D., Jones M.W., Deppen J.G., Ferguson T.M., Hanses S.M. Effects of laparoscopic cholecystectomy in normokinetic biliary dyskinesia. *Am J Surg*. 2018;215(1):116–119. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.04.012.
8. Saurabh S., Green B. Is hyperkinetic gallbladder an indication for cholecystectomy? *Surg Endosc*. 2019;33:1613–1617. doi: 10.1007/s00464-018-6435-2.
9. Gazzetta J., Fan B., Bonner P., Galante J. Cholecystectomy for biliary hyperkinesia. *Am Surg*. 2019;85(2):219–222. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819302/>.
10. Gudsoorkar V.S., Oglat A., Jain A., Raza A., Quigley E.M.M. Systematic review with meta-analysis: cholecystectomy for biliary dyskinesia-what can the gallbladder ejection fraction tell us? *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):654–663. doi: 10.1111/apt.15128.
11. Pillenahalli Maheshwarappa R., Menda Y., Graham M.M., Boukhar S.A., Zamba G.K.D., Samuel I. Association of gallbladder hyperkinesia with acalculous chronic cholecystitis: A case-control study. *Surgery*. 2020;168(5):800–808. doi: 10.1016/j.surg.2020.06.005.
12. 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. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
13. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S., Rome I.V. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1420–1429. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
14. Ильченко А.А. *Болезни желчного пузыря и желчных путей*. 2-е изд. перераб. и доп. М.: МИА; 2011. 880 с. Режим доступа: <https://www.medlib.ru/library/library/books/656>.
15. DiBaise J.K., Richmond B.K., Ziessman H.N., Everson G.T., Fanelli R.D., Maurer A. et al. Cholecystokinin-cholecintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(5):376–384. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.013.
16. Осипенко М.Ф., Буг-Гусаим В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2008;80(5):21–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11684136>.
17. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г. Роль желчных кислот в патогенезе функциональной диспепсии: незаполненная терапевтическая ниша. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):46–50. doi: 10.26442/20751753.2020.8.200400.
18. Jung S.W., Joo M.S., Choi H.C., Jang S.I., Woo Y.S., Kim J.B. et al. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6702. doi: 10.1097/MD.00000000000006702.
19. Kim Y.M., Jang S.I., Cho J.H., Koh D.H., Kwon C.I., Lee T.H., et al. Litholytic agents as an alternative treatment modality in patients with biliary dyspepsia. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21698. doi: 10.1097/MD.00000000000021698.
20. Оганесян Т.С., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Гончаренко А.Ю. Функциональные расстройства билиарного тракта в клинической практике: результаты Российского эпидемиологического исследования. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;(6):31–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26023315>.
21. Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W., Sherman S., Tooouli J. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut*. 1999;45(2 Suppl):48–54. doi: 10.1136/gut.45.2008.ii48.
22. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Маммаев С.Н., Гайдарова Р.М. Современные методы оценки функционального состояния билиарного тракта. *Актуальные вопросы клинической транспортной медицины*. 2005;14:146–158. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21015890>.
23. Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(4):64–68. doi: 10.13140/2.1.1784.6407.
24. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Ожирение и коморбидность*. М.; 2016. Режим доступа: <https://docplayer.ru/51662924-Ozhirenie-i-komorbidnost-i-v-maev-yu-a-kucheryavyy-d-n-andreev-posobie-dlya-vrachey.html>.
25. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1090–1100. doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.031.
26. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Овладенко Е.А. Холецистолитиаз как отдаленное осложнение после гастрэктомии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009;(5):29–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13034348>.
27. Селезнева Э.Я., Мечетина Т.А., Орлова Ю.Н., Коричева Е.С., Войнован И.Н., Безаева И.В. и др. Сравнительное исследование эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекромомом у больных с билиарным сладжем 2 стадии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(10):94–98. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/311/311>.
28. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., Дробышева А.Э., Загребина Е.А., Кадникова Н.Г. и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):60–65. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000700.
29. Carotti S., Guarino M.P.L., Cicala M., Perrone G., Alloni R., Segreto F. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(8):866–873. e232. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x.
30. Kim B.T., Kim K.M., Kim K.N. The effect of ursodeoxycholic acid on small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: A pilot randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1410. doi: 10.3390/nut12051410.
31. Shimura S., Ishimura N., Mikami H., Okimoto E., Uno G., Tamagawa Y. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with refractory functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(1):60–68. doi: 10.5056/jnm15116.
32. Tan V.P., Liu K.S.H., Lam F.Y.F., Hung I.F.N., 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.
33. Казюлин А.Н. Билиарная боль: особенности, причины, возможности медикаментозной коррекции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(9):75–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24323168>.
34. Fontaine L., Grand M., Molho D., Boschetti E. Spasmolytic activity of 4-methylumbelliferone on Oddi's sphincter. Studies on the mode of action of the drug. *Therapie*. 1968;23(1):63–74. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5671531/>.
35. Stacchino C., Spanò R., Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. *Boll Chim Farm*. 1983;122(3):158–160. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6680324/>.
36. Nagy N., Kuipers H.F., Frymoyer A.R., Ishak H.D., Bollyky J.B., Wight T.N., Bollyky P.L. 4-Methylumbelliferone Treatment and Hyaluronan Inhibition as a Therapeutic Strategy in Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Front Immunol*. 2015;6:123. doi: 10.3389/fimmu.2015.00123.
37. Draese K., Hirsch H. Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. postoperative electromanometric measurements of the bile ducts. *Fortschr Med*. 1980;98(39):1529–1533. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7429414/>.
38. Krawzak H.W., Heistermann H.P., Andrejewski K., Hohlbach G. Postprandial bile-duct kinetics under the influence of 4-methylumbelliferone (hymecromone). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(10):569–572. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8574509/>.
39. Calabuig R., Castilla M., Pi F., Domingo J., Ramos L., Sierra E. Gallbladder dyskinesia in acalculous biliary colic. *Rev Esp Enferm Dig*. 1996;88(11):770–779. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9004783/>.
40. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruijs W. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(34–35):1938–1943. doi: 10.1055/s-2005-872606.
41. 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 multi-center, 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/>.
42. Охлобыстин А.В., Уфимцева А.Н. Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. *Вопросы детской диетологии*. 2020;18(5):66–74. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/catalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2020/tom-18-nomer-5/39750>.

References

- Maev I.V., Samsonov A.A., Kucheryavyy Yu.A. *Biliary tract diseases: diagnosis and treatment*. Moscow; 2010. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21002621&>.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Lapina T.L., Ye.K. Baranskaya Ye.K., M.F. Osipenko M.F. Management of abdominal pain: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(4):71–80. (In Russ.) Available at: https://gastroe.ru/files/rekomendatsii_abdominalnaya_bol.pdf.
- Kucheryavyy Y.A. Status post cholecystectomy: gastroenterologist's perspective. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(6):39–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-6-39-44.
- Maev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavyy Yu.A. Diseases of the biliary tract (Review of materials of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week, October 10–12, 2011, Moscow). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(3):7–12. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/426-zabolevaniya-biliarnogo-trakta-br-i-obzor-materialov-semnadsatoy-rossiyskoy-gastroenterologich/>.
- Polunina T.E. Algorithm of diagnostics and treatment of biliary tract dysfunctions. *Arkhiy» vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015;(1):27–32. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/366>.
- Thiels C.A., Hanson K.T., Chawla K.S., Topazian M.D., Paley K.H., Habermann E.B., Bingener J. Functional gallbladder disease: operative trends and short-term outcomes. *Surgery*. 2016;160(1):100–105. doi: 10.1016/j.surg.2016.03.005.
- Pihl K.D., Jones M.W., Deppen J.G., Ferguson T.M., Hanses S.M. Effects of laparoscopic cholecystectomy in normokinetic biliary dyskinesia. *Am J Surg*. 2018;215(1):116–119. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.04.012.
- Saurabh S., Green B. Is hyperkinetic gallbladder an indication for cholecystectomy? *Surg Endosc*. 2019;33:1613–1617. doi: 10.1007/s00464-018-6435-2.
- Gazzetta J., Fan B., Bonner P., Galante J. Cholecystectomy for biliary hyperkinesia. *Am Surg*. 2019;85(2):219–222. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819302/>.
- Gudsoorkar V.S., Oglat A., Jain A., Raza A., Quigley E.M.M. Systematic review with meta-analysis: cholecystectomy for biliary dyskinesia-what can the gallbladder ejection fraction tell us? *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):654–663. doi: 10.1111/apt.15128.
- Pillenaahalli Maheshwarappa R., Menda Y., Graham M.M., Boukhar S.A., Zamba G.K.D., Samuel I. Association of gallbladder hyperkinesia with acalculous chronic cholecystitis: A case-control study. *Surgery*. 2020;168(5):800–808. doi: 10.1016/j.surg.2020.06.005.
- 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.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
- Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S., Rome I.V. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1420–1429. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.035.
- Il'chenko A.A. *Diseases of the gallbladder and biliary tract*. 2nd ed. Moscow: MIA; 2011. 880 p. (In Russ.) Available at: <https://www.medlib.ru/library/library/books/656>.
- DiBaise J.K., Richmond B.K., Ziessman H.H., Everson G.T., Fanelli R.D., Maurer A. et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(5):376–384. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.013.
- 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;80(5):21–26. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11684136>.
- Kucheryavyy Y.A., Andreev D.N., Andreev N.G. The role of bile acids in the pathogenesis of functional dyspepsia: an unfilled therapeutic niche. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):46–50. doi: 10.26442/20751753.2020.8.200400.
- Jung S.W., Joo M.S., Choi H.C., Jang S.I., Woo Y.S., Kim J.B. et al. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6702. doi: 10.1097/MD.00000000000006702.
- Kim Y.M., Jang S.I., Cho J.H., Koh D.H., Kwon C.I., Lee T.H. et al. Litholytic agents as an alternative treatment modality in patients with biliary dyspepsia. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21698. doi: 10.1097/MD.00000000000021698.
- Oganesyan T.S., Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Goncharenko A.Yu. Functional disorders of biliary tract in clinical practice: results of the Russian epidemiologic study. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Perspectives in Gastroenterology, Hepatology*. 2015;(6):31–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26023315>.
- Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W., Sherman S., Tooili J. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut*. 1999;45(2 Suppl):48–54. doi: 10.1136/gut.45.2008.ii48.
- Kazyulin A.N., Kucheryavyy Yu.A., Mammaev S.N., Gaydarova R.M. Modern methods of assessing the functional state of the biliary tract. *Aktualnye voprosy klinicheskoy transportnoy meditsiny = Current Issues of Clinical Transport Medicine*. 2005;14:146–158. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21015890>.
- Grigoreva I.N., Malyutina S.K., Voevoda M.I. *Obesity and comorbidity. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(4):64–68. (In Russ.) doi: 10.13140/2.1.1784.6407.
- Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Obesity and comorbidity*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/51662924-Ozhirenie-i-komorbidnost-i-v-maev-yu-a-kucheryavyy-d-n-andreev-posobie-dlya-vrachey.html>.
- Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1090–1100. doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.031.
- Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Ovlashenko Ye.A. Cholelithiasis as the remote complication after gastrectomy. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Perspectives in Gastroenterology, Hepatology*. 2009;(5):29–36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13034348>.
- Selezneva E.Y., Mechetina T.A., Orlova Y.N., Koricheva E.S., Voinovan I.N., Bezaeva I.V. et al. Comparative research of efficacy of monotherapy with UDCA and the combination of UDCA gimekromonom c in patients with biliary sludge2 stages. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(10):94–98. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/311/311>.
- Butorova L.I., Ardatskaya M.A., Osadchuk M.A., Drobysheva A.E., Zagrebina E.A., Kadnikova N.G. et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;(8):60–65. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000700.
- Carotti S., Guarino M.P.L., Cicala M., Perrone G., Alloni R., Segreto F. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(8):866–873. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x.
- Kim B.T., Kim K.M., Kim K.N. The effect of ursodeoxycholic acid on small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: A pilot randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1410. doi: 10.3390/nu12051410.
- Shimura S., Ishimura N., Mikami H., Okimoto E., Uno G., Tamagawa Y. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with refractory functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(1):60–68. doi: 10.5056/jnm15116.
- Tan V.P., Liu K.S.H., Lam F.Y.F., Hung I.F.N., 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.
- Kazyulin A.N. Biliary pain: characteristics, causes, medical treatment. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(9):75–85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24323168>.
- Fontaine L., Grand M., Molho D., Boschetti E. Spasmolytic activity of 4-methylumbelliferone on Oddi's sphincter. Studies on the mode of action of the drug. *Therapie*. 1968;23(1):63–74. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5671531/>.
- Stacchino C., Spanò R., Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. *Boll Chim Farm*. 1983;122(3):158–160. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6680324/>.
- Nagy N., Kuipers H.F., Frymoyer A.R., Ishak H.D., Bollyky J.B., Wight T.N., Bollyky P.L. 4-Methylumbelliferone Treatment and Hyaluronan Inhibition as a Therapeutic Strategy in Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Front Immunol*. 2015;6:123. doi: 10.3389/fimmu.2015.00123.
- Draese K., Hirche H. Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. postoperative electromanometric measurements of the bile ducts. *Fortschr Med*. 1980;98(39):1529–1533. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7429414/>.
- Krawzak H.W., Heistermann H.P., Andrejewski K., Hohlbach G. Postprandial bile-duct kinetics under the influence of 4-methylumbelliferone (hymecromone). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(10):569–572. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8574509/>.
- Calabuig R., Castilla M., Pi F., Domingo J., Ramos L., Sierra E. Gallbladder dyskinesia in acalculous biliary colic. *Rev Esp Enferm Dig*. 1996;88(11):770–779. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9004783/>.
- Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(34–35):1938–1943. doi: 10.1055/s-2005-872606.

41. 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 multi-center, 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/>.
42. Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K. Hymecromone in the treatment of biliary diseases: options and prospects. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition.* 2020;18(5):66–74. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2020/tom-18-no-mer-5/39750>.

Информация об авторах:

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2; proped@mail.ru

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ngma@bk.ru

Information about the authors:

Yury A. Kucheryavyy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Ilyinsky Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia; proped@mail.ru

Marina F. Osipenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; ngma@bk.ru

Клинико-биохимическая характеристика больных с инвазией *Opisthorchis felineus*

В.В. Цуканов¹✉, gastro@impn.ru, Е.Г. Горчилова², Ю.Л. Тонких¹, А.В. Васютин¹, О.С. Ржавичева², О.А. Коленчукова¹

¹ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

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

Резюме

Введение. Течение описторхоза сопровождается клинически разнообразными симптомами и тяжелыми осложнениями вплоть до развития холангиокарциномы. Роль оксидативного стресса в развитии фиброза печени изучена недостаточно.

Цель. Определить ассоциацию клинических проявлений и показателей оксидативного стресса в крови с фиброзом печени у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*.

Материалы и методы. Обследовано 103 больных хроническим описторхозом и 51 практически здоровый пациент. Всем пациентам проводились общеклинические исследования, эзофагогастродуоденоскопия и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эластометрия для оценки фиброза печени по системе METAVIR и определялось содержание малонового диальдегида, каталазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. У пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus* и фиброзом печени F3-F4 по METAVIR чаще определялись астеновегетативный синдром, боли в правом подреберье, суставной синдром, цитолитический и холестатический синдромы, гепатомегалия по данным УЗИ и признаки хронического холецистита. Содержание малонового диальдегида в крови было равно 296,5 нг/мл у пациентов с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR и 69,5 нг/мл у больных с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR ($p < 0,001$). Содержание супероксиддисмутазы и каталазы не имело существенных отличий в группах пациентов с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR и F3-F4 по METAVIR, что свидетельствовало о недостаточной эффективности антиоксидантной защиты.

Заключение. Выявленные изменения указывают на наличие у пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus* ассоциации между тяжестью клинического течения, развитием биохимического синдрома цитолиза, наличием оксидативного стресса с выраженной фиброзом печени. Оксидативный стресс может являться промотором воспаления, повреждения ДНК клеток и канцерогенеза.

Ключевые слова: описторхоз, клинические проявления, фиброз печени, оксидативный стресс, малоновый диальдегид

Для цитирования: Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Ржавичева О.С., Коленчукова О.А. Клинико-биохимическая характеристика больных с инвазией *Opisthorchis felineus*. *Медицинский совет*. 2021;(5):62–67. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-62-67.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Indicators of antioxidant status and oxidative stress in opisthorchiasis

Vladislav V. Tsukanov¹✉, gastro@impn.ru, Ekaterina G. Gorchilova², Julia L. Tonkikh¹, Alexander V. Vasyutin¹, Olga S. Rzhavicheva², Oksana A. Kolenchukova¹

¹ Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Clinical hospital "RZD-Medicine" of Krasnoyarsk City; 47, Lomonosov St., Krasnoyarsk, 660058, Russia

Abstract

Introduction. The course of opisthorchiasis is accompanied by clinically diverse symptoms and severe complications up to the development of cholangiocarcinoma. The role of oxidative stress in the development of liver fibrosis is not well understood.

Aim. To determine the association of clinical manifestations and indicators of oxidative stress in the blood with liver fibrosis in patients with *Opisthorchis felineus* invasion.

Materials and methods. We examined 103 patients with chronic opisthorchiasis and 51 practically healthy patients. All patients underwent general clinical examinations, esophagogastroduodenoscopy and ultrasound examination of the abdominal organs, elastometry to assess liver fibrosis using the METAVIR system, and the content of malondialdehyde, catalase and superoxide dismutase in blood serum was determined by the immunoassay method.

Results and discussion. Asthenic-vegetative syndrome, pain in the right hypochondrium, articular syndrome, cytolytic and cholestatic syndromes, hepatomegaly and signs of chronic cholecystitis were more often detected in patients with invasion of *Opisthorchis felineus* and liver fibrosis F3-F4 according to METAVIR. The content of malondialdehyde in the blood was 296.5 ng/ml in patients with liver fibrosis F3-F4 according to METAVIR and 69.5 ng/ml in patients with liver fibrosis F0-F1 according to METAVIR ($p < 0.001$). The content of superoxide dismutase and catalase did not differ significantly in the groups of patients

with liver fibrosis F0-F1 according to METAVIR and F3-F4 according to METAVIR, which indicated insufficient effectiveness of antioxidant protection.

Conclusion. The revealed changes indicate the presence in patients with opisthorchiasis of a pronounced association between the severity of the clinical course, the development of biochemical cytotoxic syndromes and the severity of liver fibrosis and oxidative stress, which may be a promoter of inflammation, cell DNA damage and carcinogenesis.

Keywords: opisthorchiasis, clinical manifestations, liver fibrosis, oxidative stress, malondialdehyde

For citation: Tsukanov V.V., Gorchilova E.G., Tonkikh Ju.L., Vasyutin A.V., Rzhavicheva O.S., Kolenchukova O.A. Indicators of antioxidant status and oxidative stress in opisthorchiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):62–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-62-67.

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

ВВЕДЕНИЕ

Описторхоз является значимой проблемой для здравоохранения всего мира. Около 17 млн человек инфицированы трематодами Opisthorchiidae, из них 1,6 млн имеют описторхоз, вызванный инфекцией *Opisthorchis felinus* (*O. felinus*) [1]. Наибольшая распространенность этой патологии выявляется в Азии. По глобальным оценкам, число людей, инфицированных двумя видами трематод, в этом регионе достигает 45 млн: порядка 35 млн человек заражены *Clonorchis sinensis* (15 млн из них в Китае) и около 10 млн – *Opisthorchis viverrini* (8 млн из них в Таиланде) [2, 3]. В современном российско-швейцарском исследовании распространенность инвазии *O. felinus* в сельской местности Томской области составила 60,2% [4].

Актуальность изучения описторхоза связана с тем, что с 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis viverrini* к первой группе самых мощных канцерогенов [5]. Только в Таиланде от холангиокарциномы (ХК) ежегодно погибает около 20 000 человек. В различных районах бассейна Меконга заболеваемость ХК колеблется от 93 до 317 случаев на 100 000 населения [6]. В гиперэндемических очагах России заболеваемость раком печени колеблется от 10 до 15 случаев на 100 000 населения, тогда как в среднем по стране этот показатель не достигает 5 на 100 000 населения [7].

Канцерогенная активность описторхоза обуславливает повышение интенсивности изучения патогенеза этого паразитоза [8]. Место оксидативного стресса в развитии рака пищеварительной системы не вызывает сомнений [9]. Показана возможная роль бактерий в инициации этого процесса [10]. В этой связи изучение ассоциации *O. felinus* с фиброзом печени и показателями оксидативного стресса представляет несомненный интерес.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск». Всего было обследовано 103 больных хроническим описторхозом (58 мужчин и 45 женщин, средний возраст 41,9 года) и 51 практически здоровый пациент (28 мужчин и 23 женщин, средний возраст 41,1 года)

в возрасте от 24 до 60 лет. К критериям включения были отнесены больные с хроническим описторхозом и практически здоровые лица, подписавшие форму информированного согласия на обследование, подтверждающего его добровольное участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были: 1) возраст младше 18 лет и старше 60 лет; 2) пациенты с ВИЧ-инфекцией; 3) пациенты с онкологическими заболеваниями; 4) пациенты с хроническими заболеваниями печени различной этиологии (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.); 5) пациенты с туберкулезом; 6) пациентки с беременностью; 7) пациенты с выраженными хроническими заболеваниями различных органов и систем; 8) пациенты, отказавшиеся принять участия в научном исследовании.

Группа контроля набиралась из здоровых лиц, которые во время профилактического осмотра не предъявляли гастроэнтерологических жалоб, не имели выраженных хронических заболеваний различных органов и систем, характеризовались нормальными показателями клинического и биохимического анализов крови, отсутствием маркеров к вирусным гепатитам и антител к описторхисам и отрицавших в анамнезе сведения о злоупотреблении алкоголем.

Клиническая симптоматика инвазии *O. felinus* исследовалась при помощи стандартной анкеты. У всех пациентов проводились клинические анализы крови и биохимические анализы крови с определением содержания билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, амилазы, глюкозы.

Инвазия *O. felinus* диагностировалась при обнаружении яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом и/или в кале. Дуоденальное зондирование выполнялось после предварительной 3-дневной подготовки с ограничениями в диете газообразующих продуктов, сладких, жирных блюд и после 12-часового голодания. Выполнялось получение классически трех порций желчи – А, В и С (дуоденальная, пузырная и печеночная), извлеченных до и после стимулирования двигательной активности желчного пузыря. Для стимулирования двигательной активности желчного пузыря применяли 30 мл 30%-ного раствора сернистой магнезии. Исследование продолжалось в течение всего времени истечения пузырной порции и еще 15–20 мин после появления светлой печеночной порции. В каждой порции определялся объем, цвет, выполнялось ее макроскопическое описание, в последующем проводилась микроскопия

нативных мазков желчи по 5–10 образцов из всех порций. Наиболее информативными считались порции «В» и «С». Также при углубленном поиске выполнялась микроскопия и осадка желчи после ее центрифугирования с целью увеличения эффективности поиска яиц описторхисов. Исследование фекалий на наличие описторхоза выполнялось 5 дней подряд по методу Като – метод толстого мазка под целлофаном. Толстый мазок представляет собой слой неразбавленных фекалий на предметном стекле, спрессованный под листком тонкого гигроскопичного целлофана, предварительно пропитанного глицерином.

Эластометрия печени и УЗИ печени и поджелудочной железы осуществлены у 103 пациентов с описторхозом. Фиброз печени изучался методом сдвиговолновой транзитной эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия). Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR [11]. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 – фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа); F1 – (5,9–7,2 кПа), что соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ; F2 – (7,3–9,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу с единичными септами; F3 – (9,6–12,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу со множественными септами – (мостовидными) с порто-портальными и порто-центрными септами; F4 – цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

У всех 103 больных описторхозом и 51 здоровых лиц методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе «СтатФакс-3000» в сыворотке крови было выполнено определение раково-эмбрионального антигена (РЭА) и альфа-фетопротейна (АФП) (наборы производства «Алькор Био», Россия); определение концентрации продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (наборы производства Cloud-Clone Corp., США) и ферментов антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы (наборы производства Cloud-Clone Corp., США). Забор крови для биохимических и ИФА-методов исследований проводили утром натощак в пробирку с активатором свертывания (кремнезем).

Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №4 от 02.08.2019). В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции

РФ и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, подтверждающее его добровольное участие в исследовании.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MS Excel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий использовалось вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частыми клиническими проявлениями инвазии *O. felinus* были астеновегетативный синдром (61,2%), боли в правом подреберье (34,0%), диспепсия (25,2%) и синдром раздраженного кишечника (18,5%). При инструментальном обследовании у пациентов с описторхозом чаще, чем у здоровых лиц, определялись гепатомегалия и признаки хронического холецистита. Желчнокаменная болезнь и язвенная болезнь были зафиксированы только в группе лиц с описторхозом (табл. 1).

При эластометрии у больных с описторхозом мы обнаружили высокую частоту выраженного фиброза печени: стадия F2 по METAVIR была зарегистрирована у 20,4% обследованных лиц, а фиброз печени стадий F3-F4 по METAVIR определялся у 17,5% пациентов. Эти результаты указывают на ассоциацию описторхоза с выраженным фиброзом печени, что подчеркивает вероятную канцерогенную роль инвазии *O. felinus*.

Достоверные отличия по превалированию симптомов у больных описторхозом с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR получены для астеновегетативного синдрома, еженедельных болей в правом подреберье и суставного синдрома, которые встречались при выраженном фиброзе F3-F4-стадии, соответственно, в 2,0; 5,5 и 3,0 раза чаще, чем при фиброзе печени F0-F1 по METAVIR (табл. 2).

● **Таблица 1.** Данные инструментальных методов обследования у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами
● **Table 1.** Results of instrumental examination in patients with opisthorchiasis vs. healthy subjects

Данные УЗИ и ФГС	Пациенты с описторхозом (n = 103)		Здоровые лица (n = 51)		ОШ (ДИ); p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гепатомегалия	30	29,1	0	0,0	42,74 (2,56–714,95); <0,001
Признаки хронического холецистита	19	18,4	0	0,0	23,77 (1,40–402,15); =0,003
Камни в желчном пузыре	5	4,9	0	0,0	5,75 (0,31–106,06); =0,26
Язвенная болезнь	4	3,9	0	0,0	4,66 (0,25–88,21); =0,37

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

У пациентов со степенью фиброза печени по METAVIR F3-F4 цитолитический синдром регистрировался в 10 раз чаще, а холестатический синдром – в 6–10 раз чаще, чем у лиц с фиброзом F0-F1 по METAVIR (табл. 3). Гепатомегалия, по данным УЗИ, регистрировалась у 55,6% больных с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR и у 18,8% лиц с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR ($p = 0,005$). Частота признаков хронического холецистита составила, соответственно, 50 и 7,8% ($p < 0,001$). Это подчеркивает агрессивный характер течения описторхоза с высокой вероятностью развития фиброза печени.

Медиана содержания ведущего показателя, характеризующего наличие оксидативного стресса, малонового диальдегида (МДА) в крови, была значительно повышена у больных описторхозом в сравнении со здоровыми

лицами (табл. 4). При этом у больных описторхозом с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR медиана содержания МДА превышала аналогичный показатель у лиц с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR в 4,3 раза, что свидетельствовало о резко выраженном оксидативном стрессе (табл. 5).

Медиана содержания в крови основных антиоксидантов была повышена у больных описторхозом с фиброзом печени F2 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR. Но у больных с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR медиана содержания супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы снижалась, что было ассоциировано со значительным ростом концентрации МДА (табл. 4, 5). Содержание АФП и РЭА не имело значительных отличий при сравнении данных больных опи-

● **Таблица 2.** Основные клинические симптомы у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени

● **Table 2.** Main clinical symptoms in patients with opisthorchiasis depending on the stage of liver fibrosis

Симптомы	1. Пациенты с описторхозом и фиброзом F0-F1 по METAVIR (n = 64)		2. Пациенты с описторхозом и фиброзом F2 по METAVIR (n = 21)		3. Пациенты с описторхозом и фиброзом F3-F4 по METAVIR (n = 18)		ОШ (ДИ); p1-2	ОШ (ДИ); p2-3	ОШ (ДИ); p1-3
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Астеновегетативный синдром	31	48,4	15	71,4	17	94,4	0,39 (0,14–1,11); =0,11	0,20 (0,03–1,37); =0,15	0,08 (0,01–0,46); =0,001
Еженедельные боли в правом подреберье	9	14,1	12	57,1	14	77,8	0,13 (0,04–0,39); <0,001	0,41 (0,11–1,58); =0,3	0,05 (0,02–0,19); <0,001
Диспепсия	12	18,8	7	33,3	7	38,9	0,46 (0,16–1,35); =0,28	0,79 (0,22–2,84); =0,98	0,37 (0,12–1,11); =0,14
СРК	9	14,1	4	19,1	6	33,3	0,67 (0,19–2,31); =0,84	0,49 (0,12–2,01); =0,52	0,33 (0,10–1,06); =0,13
Боли в суставах, костях, мышцах	5	9,4	3	14,3	5	27,8	0,49 (0,12–2,068); =0,65	0,46 (0,10–2,11); =0,52	0,23 (0,06–0,85); =0,05

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

● **Таблица 3.** Показатели биохимического анализа крови в зависимости от степени фиброза печени у пациентов с описторхозом

● **Table 3.** Results of biochemical blood tests depending on the stage of liver fibrosis in patients with opisthorchiasis

Показатель	1. Пациенты с описторхозом и фиброзом F0-F1 по METAVIR (n = 64)		2. Пациенты с описторхозом и фиброзом F2 по METAVIR (n = 21)		3. Пациенты с описторхозом и фиброзом F3-F4 по METAVIR (n = 18)		ОШ (ДИ); p1-2	ОШ (ДИ); p2-3	ОШ (ДИ); p1-3
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Повышение АСТ (выше 40 Ед/л)	2	3,1	1	4,8	5	27,8	0,55 (0,07–4,40); =0,74	0,18 (0,03–1,24); =0,12	0,10 (0,02–0,49); =0,005
Повышение АЛТ (выше 45 Ед/л)	2	3,1	2	9,5	6	33,3	0,31 (0,05–1,94); =0,54	0,25 (0,05–1,25); =0,15	0,08 (0,02–0,37); <0,001
Повышение ЩФ (выше 130 Ед/л)	4	6,3	4	19,0	7	38,9	0,29 (0,07–1,91); =0,19	0,39 (0,10–1,58); =0,3	0,11 (0,03–0,43); =0,001
Повышение общего билирубина (выше 21 мкмоль/л)	1	1,6	2	9,5	3	16,7	0,18 (0,02–1,49); =0,3	0,57 (0,10–3,28); =0,85	0,10 (0,01–0,77); =0,045

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

сторхозом со здоровыми лицами (табл. 4). Но у больных описторхозом с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR регистрировалось резкое повышение медианы содержания АФП в сравнении с лицами с фиброзом печени F0-F1 и F2 по METAVIR (табл. 5).

Вопрос о конкретных механизмах влияния оксидативного стресса на канцерогенез продолжает изучаться [12]. МДА обладает выраженными цитотоксическими свойствами и связан с хроническим воспалением и значительными изменениями клеточного матрикса. В экспериментальной модели изучения уровня окислительного стресса как механизма, с помощью которого инфекция *O. felineus* вызывает предраковые поражения печени, были исследованы продукты перекисного окисления липидов, а также временные профили хронического воспаления и маркеры фиброгенеза в динамике описторхоза от 1 мес. до 1,5 года после заражения золотистых хомяков. Было показано, что инфицирование *O. felineus* вызывает зависящее от времени накопление окислительных гепатобилиарных повреждений в печени. В ходе инфекции повышалась выработка побочных продуктов перекисного окисления липидов, в частности МДА. Эти изменения в целом коррелировали с динамикой гистопатологических изменений печени. Кроме того, наблюдалось прямое и зависящее от времени инвазии повы-

шение уровней $TNF-\alpha$ ($p < 0,001$), маркера эпителиальной гиперплазии СК7 и маркера активации миофибробластов. Эти данные имеют важное значение для понимания механизма повреждения печени, вызываемого *O. felineus* [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы обнаружили, что у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами наблюдается ассоциация между тяжестью клинического течения, цитолитического синдрома и степенью выраженности фиброза печени и оксидативного стресса, проявляющегося прежде всего повышением содержания МДА в крови. Выявлено увеличение содержания ведущих антиоксидантов – СОД и каталазы у пациентов с фиброзом печени F2 по METAVIR в сравнении с лицами F0-F1 по METAVIR, но отсутствие дальнейшего нарастания этих показателей антиоксидантной защиты при стадии фиброза печени F3-F4 по METAVIR. Вероятно, усугубление интенсивности оксидативного стресса, инициируемого воспалением, ведет к срыву защитных механизмов, что в конечном итоге обуславливает развитие выраженного фиброза печени. Это дает основание полагать, что содержание МДА в крови является биомаркером активного воспаления и повышенной веро-

● **Таблица 4.** Показатели онкомаркеров, МДА и антиоксидантных ферментов у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами

● **Table 4.** Levels of tumour markers, MDA and antioxidant enzymes in patients with opisthorchiasis vs. healthy individuals

Показатель	Пациенты с описторхозом (n = 103)	Здоровые лица (n = 51)	p
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
Концентрация АФП, МЕ/мл	1,3 (0,3–3,4)	0,7 (0,0–2,1)	=0,06
Концентрация РЭА, нг/мл	0,8 (0,0–2,6)	0,3 (0,0–2,4)	=0,1
Концентрация МДА, нг/мл	81 (53–173)	67 (51–84)	=0,006
Концентрация СОД, нг/мл	1,3 (0,8–2,3)	0,9 (0,7–1,0)	<0,001
Концентрация каталазы, нг/мл	1,2 (0,7–1,5)	1,1 (0,9–1,3)	=0,8

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

АФП – альфа-фетопропротеин; РЭА – раково-эмбриональный антиген; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза.

● **Таблица 5.** Показатели онкомаркеров, МДА и антиоксидантных ферментов у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени

● **Table 5.** Levels of tumour markers, MDA and antioxidant enzymes in patients with opisthorchiasis depending on the stage of liver fibrosis

Показатель	1. Пациенты с описторхозом и фиброзом F0-F1 по METAVIR (n = 64)	2. Пациенты с описторхозом и фиброзом F2 по METAVIR (n = 21)	3. Пациенты с описторхозом и фиброзом F3-F4 по METAVIR (n = 18)	p1-2	p2-3	p1-3
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)			
АФП, МЕ/мл	0,95 (0,1–2,0)	0,7 (0,0–3,0)	5,6 (3,2–8,3)	>0,9	<0,001	<0,001
РЭА, нг/мл	0,8 (0,05–2,15)	0,9 (0,0–3,6)	1,2 (0,0–7,8)	=0,87	=0,77	=0,67
МДА, нг/мл	69,5 (48–86,5)	99 (68–284)	296,5 (203–455)	=0,004	=0,003	<0,001
СОД, нг/мл	1,2 (0,7–2,0)	1,7 (1,3–3,9)	1,3 (0,7–2,1)	=0,009	=0,07	=0,87
Каталаза, нг/мл	1,1 (0,65–1,4)	1,3 (1,1–1,9)	1,15 (0,6–1,4)	=0,03	=0,16	=0,78

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

АФП – альфа-фетопропротеин; РЭА – раково-эмбриональный антиген; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза.

ятности прогрессирования фиброза печени. Полученные данные по увеличению частоты встречаемости АФП и РЭА у пациентов с описторхозом при нарастании стадии фиброза позволяют считать, что определение содержания этих онкомаркеров может использоваться при ведении

больных описторхозом с целью определения риска развития фиброза и рака печени.



Поступила / Received 19.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 31.03.2021
Принята в печать / Accepted 02.04.2021

Список литературы / References

1. Pakharukova M.Y., Mordvinov V.A. The liver fluke *Opisthorchis felinus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110(1):28–36. doi: 10.1093/trstmh/trv085.
2. Prueksapanich P., Piyachaturawat P., Aumpansub P., Ridditit W., Chaiterakij R., Rerknimit R. Liver Fluke-Associated Biliary Tract Cancer. *Gut Liver.* 2018;12(3):236–245. doi: 10.5009/gnl17102.
3. Pengput A., Schwartz D.G. Risk Factors for *Opisthorchis Viverrini* Infection: A Systematic Review. *J Infect Public Health.* 2020;13(9):1265–1273. doi: 10.1016/j.jiph.2020.05.028.
4. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I., Mazeina S.V., Kovshirina Y.V., Sokolova T.S. et al. *Opisthorchis felinus* infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6):e0008421. doi: 10.1371/journal.pntd.0008421.
5. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F. et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):321–322. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8.
6. Steele J.A., Richter C.H., Echaubard P., Saenna P., Stout V., Sithithaworn P., Wilcox B.A. Thinking beyond *Opisthorchis viverrini* for risk of cholangiocarcinoma in the lower Mekong region: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2018;7(1):44. doi: 10.1186/s40249-018-0434-3.
7. Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E., Fedotova M.M., Deev I.A., Petrovskiy F.I. et al. *Opisthorchis felinus* infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics. *Parasitol Int.* 2017;66(4):365–371. doi: 10.1016/j.parint.2016.07.010.
8. Crellen T., Sithithaworn P., Pitaksakulrat O., Khuntikeo N., Medley G.F., Hollingsworth T.D. Towards Evidence-based Control of *Opisthorchis viverrini*. *Trends Parasitol.* 2021;S1471–4922(20)30362-7. doi: 10.1016/j.pt.2020.12.007.
9. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T., Tew K.D. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell.* 2020;38(2):167–197. doi: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.
10. Posselt G., Backert S., Wessler S. The functional interplay of *Helicobacter pylori* factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis. *Cell Commun Signal.* 2013;11:77. doi: 10.1186/1478-811X-11-77.
11. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIR groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825–832. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07642-8.
12. Benhar M. Oxidants, Antioxidants and Thiol Redox Switches in the Control of Regulated Cell Death Pathways. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(4):309. doi: 10.3390/antiox9040309.
13. Pakharukova M.Y., Zaporina O.G., Kapushchak Y.K., Baginskaya N.V., Mordvinov V.A. *Opisthorchis felinus* infection provokes time-dependent accumulation of oxidative hepatobiliary lesions in the injured hamster liver. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216757. doi: 10.1371/journal.pone.0216757.

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; ORCID: 0000-0002-9980-2294; gastro@impn.ru

Горчилова Екатерина Германовна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47; yourself.15@mail.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; ORCID: 0000-0001-7518-1895; tjulia@bk.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; alexander@kraslan.ru

Ржавичева Ольга Сергеевна, к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47; ros315@yandex.ru

Коленчукова Оксана Александровна, д.биол.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; ORCID: 0000-0001-9552-447X; kalina-chyikova@mail.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ORCID: 0000-0002-9980-2294; gastro@impn.ru

Ekaterina G. Gorchilova, Gastroenterologist of the Gastroenterological Department of Clinical hospital "RZD-Medicine" of Krasnoyarsk City; 47, Lomonosov St., Krasnoyarsk, 660058, Russia; yourself.15@mail.ru

Jliya L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ORCID: 0000-0001-7518-1895; tjulia@bk.ru

Alexandr V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; alexander@kraslan.ru

Olga S. Rzhavicheva, Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterological Department of Clinical hospital "RZD-Medicine" of Krasnoyarsk City; 47, Lomonosov St., Krasnoyarsk, 660058, Russia; ros315@yandex.ru

Oksana A. Kolenchukova, Dr. Sci. (Biol.), Leading Research Fellow of the Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ORCID: 0000-0001-9552-447X; kalina-chyikova@mail.ru

Клинические особенности неалкогольного стеатогепатита у больных с разным гликемическим статусом

А.А. Шиповская¹, И.В. Курбатова², П.В. Селивёрстов^{3✉}, seliverstov-pv@yandex.ru, В.Н. Марченко⁴, В.Г. Радченко⁵, О.П. Дуданова¹

¹ Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33

² Институт биологии – обособленное подразделение Карельского научного центра Российской академии наук; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁵ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, Суворовский проспект, д. 63

Резюме

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является актуальной проблемой здравоохранения, ее распространенность достигает 45%. НАЖБП увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза, риск смерти от них – в 2 раза и повышает риск развития сахарного диабета в 5 раз. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) занимает до 20% в структуре НАЖБП и обладает высоким потенциалом прогрессии, а нарушение эндогенной гликемической регуляции и развитие сахарного диабета 2-го типа (СД2) ускоряют темпы прогрессирования заболевания.

Цель. Определить частоту развития предиабета (ПД) и СД2 при НАСГ и влияние нарушенного гликемического статуса на клинические особенности НАСГ.

Материалы и методы. Обследовано 211 больных НАСГ: 148 мужчин (70,1%) и 63 женщины (29,9 %) в возрасте $48,3 \pm 10,2$ года. Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых и гистологических данных. Определялись ФНО-α, фрагменты цитокератина-18, инсулин, HOMA-IR и NAFLD Fibrosis Score.

Результаты и обсуждение. ПД выявлялся у 39 (18,5%), СД2 – у 33 (15,6%) пациентов. У больных ПД, в отличие от пациентов с нормогликемией, достоверно выше были показатели окружности талии, индекса массы тела, уровня холестерина, ЛПНП, СОЭ, ФНО-α, NAFLD Fibrosis Score и ниже уровни альбумина и тромбоцитов. У пациентов с СД2, в отличие от таковых с нормогликемией, были выше ОТ, ИМТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, холестерин, СОЭ, фрагменты цитокератина-18 и NAFLD Fibrosis Score. У пациентов с СД2 по сравнению с больными ПД достоверно выше были аминотрансферазы, ЩФ и ниже уровень альбумина.

Выводы. ПД и СД2 выявлялись практически с одинаковой частотой среди больных НАСГ – у 18,5 и 15,6% соответственно. Нарушение гликемического статуса при НАСГ ассоциировалось с достоверным ростом окружности талии, маркеров воспаления, дислипидемии, фиброза, гепатоцитарного некроза, апоптоза, внутрипеченочного холестаза и снижением уровня альбумина.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, НАЖБП, предиабет, сахарный диабет 2-го типа, печень

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке «Программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» на период 2017–2021 гг. – проект «Высокие биомедицинские технологии и здоровьесбережения населения в арктической и субарктической зонах», в ходе реализации по проекту «Разработка технологии скрининговой диагностики неалкогольной жировой болезни печени у лиц с избыточным весом и метаболическим синдромом» № 9173ГУ/2015 от 15.12.2015 г. в рамках программы «У.М. Н. И.К.», Петрозаводский государственный университет. Исследование также выполнено в рамках государственного задания (тема № 0218–2019–0077) на научном оборудовании центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Для цитирования: Шиповская А.А., Курбатова И.В., Селивёрстов П.В., Марченко В.Н., Радченко В.Г., Дуданова О.П. Клинические особенности неалкогольного стеатогепатита у больных с разным гликемическим статусом. *Медицинский совет.* 2021;(5):68–74. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-68-74.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical features of non-alcoholic steatohepatitis in patients with different glycemic status

Anastasia A. Shipovskaya¹, Irina V. Kurbatova², Pavel V. Selivyorstov^{3✉}, seliverstov-pv@yandex.ru, Valerii N. Marchenko⁴, Valeriy G. Radchenko⁵, Olga P. Dudanova¹

¹ Petrozavodsk State University; 33, Lenin St., Petrozavodsk, 185910, Russia

² Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia

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

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁵ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 63, Suvorovsky Prospekt, St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. NAFLD is an urgent health problem, its prevalence reaches 45%. NAFLD increases the risk of cardiovascular diseases by 3 times, the risk of death from them by 2 times and increases the risk of developing diabetes by 5 times. NAS occupies up to 20% of the structure of NAFLD and has a high potential for progression, and the violation of endogenous glycemic regulation and the development of DM2 accelerates the rate of disease progression.

The goal was to determine the frequency of development of prediabetes (PD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in NASH patients and the effect of impaired glycemic status on the clinical features of NASH.

Materials and methods: 211 NASH patients were examined: 148 (70.1%) men, 63 (29.9%) women, 48.3 ± 10.2 years old. The diagnosis was established on the basis of clinical, laboratory, ultrasound and histological data. By enzyme immunoassay were determined: TNF- α , cytokeratin-18 fragments (CKF-18), insulin; were calculated HOMA-IR and NAFLD fibrosis score (NAFLD FS).

Results and discussion. PD was detected in 39 (18.5%) patients, T2DM - in 33 (15.6%) patients. In PD patients, in contrast to patients with normoglycemia, the following indicators were significantly higher: waist circumference (WC), body mass index (BMI), cholesterol levels (Ch), LDL, ESR, TNF- α , NAFLD FS and lower albumin and platelet levels. In patients with T2DM, in contrast to those with normoglycemia, the following indicators were significantly higher: WC, BMI, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase (APh), Ch, ESR, CKF-18 and NAFLD FS. In T2DM patients in contrast to those with PD, the following indicators were significantly higher: aminotransferases, APh and lower albumin level.

Conclusions. Prediabetes and T2DM were detected with almost the same frequency among patients with NASH – in 18.5% and 15.6%, respectively. Disturbance of glycemic status was associated with a significance increase in waist circumference, markers of inflammation, dyslipidemia, fibrosis, hepatocytic necrosis, apoptosis, intrahepatic cholestasis and a decrease in albumin level.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, prediabetes, type 2 diabetes mellitus

Acknowledgements: The work was carried out with the financial support of the «Development Program of the Supporting University FSBEI of HE “Petrozavodsk State University”» for the period 2017-2021. - Project “High biomedical technologies of population health preservation in Arctic and subarctic regions”, during implementation under the project “Development of technology for screening diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease in persons with overweight and metabolic syndrome” № 9173ГУ/2015 from 15.12.2015 within the program “У.М.Н.И.К.”, Petrozavodsk State University. The study was also carried out within the framework of the state assignment (subject No. 0218-2019-0077) on the scientific equipment of the Federal Research Centre “Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences”.

For citation: Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V., Selivyorstov P.V., Marchenko V.N., Radchenko V.G., Dudanova O.P. Clinical features of non-alcoholic steatohepatitis in patients with different glycemic status. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):68–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-68-74

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

ВВЕДЕНИЕ

В связи с ростом среди населения ожирения и метаболического синдрома неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится основным бременем для здравоохранения большинства стран. Она встречается у 20–45% населения в целом, у 75–93% лиц с метаболическим синдромом, у 70–100% больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и выходит на первое место среди хронических заболеваний печени как показание для ее трансплантации [1–3]. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) занимает 10–20% в структуре НАЖБП, обладает высоким потенциалом прогрессии, а нарушение эндогенной гликемической регуляции и развитие СД2 значительно утяжеляют его течение и ускоряют темпы формирования цирроза печени. Риск развития СД2 при НАЖБП, по данным большинства авторов, увеличивается в 2–5 раз [4–6], другие же выявляют СД2 значительно реже – у 32,5%, а среди детей – у 6,5% [7, 8]. Меньше информации в литературе о развитии предиабета (ПД) у пациентов НАЖБП и НАСГ: его обнаруживают у 19,9–23,4% больных [8, 9]. Китайские исследователи, напротив,

не нашли связи между НАЖБП и развитием ПД [5]. Корейские авторы выявили значимое влияние наличия ПД у больных НАЖБП на вероятность формирования СД2 [10]. Важность знания эпидемиологии ПД обусловлена тем, что его наличие увеличивает в 3–10 раз риск развития СД2 [11]. Исследователи отмечают общие механизмы развития НАЖБП и СД2, основу которых составляют инсулинорезистентность, липотоксичность, окислительный стресс, активация факторов врожденного и приобретенного иммунитета, хроническое низкоуровневое воспаление и фиброз, и подтверждают негативное влияние нарушения углеводного обмена на течение НАЖБП [12, 13]. В то же время информация об особенностях основных синдромов поражения печени – печеночно-клеточного апоптоза, некроза, воспаления, внутрипеченочного холестаза, дислипидемии, фиброза – неоднородна, и специфические механизмы, которые определяют риск прогрессирования НАСГ при гликемической дисрегуляции, четко не определены.

Целью данного исследования явились определение частоты развития ПД и СД2 при НАСГ и влияние гликемического статуса на клиническое течение НАСГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 211 больных НАСГ: 148 мужчин (70,1%) и 63 женщины (29,9 %), средний возраст которых составил $48,3 \pm 10,2$ года. НАСГ диагностировался на основании общепринятых клинико-лабораторных данных, результатов абдоминальной сонографии в виде усиления эхогенности печени, ухудшения визуализации внутриспеченочных сосудов и диафрагмы, части больным была выполнена пункционная биопсия печени, где наряду с жировой дистрофией выявлялись гидропическая дистрофия гепатоцитов, внутридольковая воспалительная инфильтрация и перипеченочный фиброз преимущественно в 3-й зоне ацинуса. Определялись функциональные печеночные тесты: аланин-аминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), билирубин, триглицериды (ТГ), холестерин (Х), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), альбумин. У всех больных исключен вирусный, аутоиммунный, алкогольный, лекарственный генезы поражения печени. Каждый пациент имел минимум 3 признака МС: у всех обследованных было абдоминальное ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$, окружность талии (ОТ) $\geq 80 \text{ см}$ у женщин, $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин); гипертриглицеридемия $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ и гипертоническая болезнь 1–2-й стадии. У большинства пациентов был снижен уровень ЛПВП: $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин и $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ у женщин. ПД верифицировался при уровне гликемии натощак $\geq 6,1$, но $< 7,0 \text{ ммоль/л}$, при гликемии $\geq 7,8$, но $< 11,1 \text{ ммоль/л}$ через 2 ч после проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), гликированном гемоглобине $\geq 5,6$, но $< 6,5 \%$. СД2 диагностировался при гликемии натощак $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$, при гликемии $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ через 2 ч после ОГТТ, гликированном гемоглобине $\geq 6,5 \%$. Методом ИФА (анализатор Sunrise (Tecan, Швейцария) определялся уровень инсулина (Insulin TEST System, США), маркер апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) (тест-система TPS ELISA, Biotech, Швеция), маркер воспаления – ФНО- α (тест-система Human TNF α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия). Рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR:

$\text{HOMA-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ (1).

Определялся индекс фиброза NAFLD Fibrosis Score (NAFLD FS) по формуле¹:

$\text{NAFLD FS} = -1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{гипергликемия натощак / диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСАТ/АЛАТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9\text{/л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$ (2).

Уровень NAFLD FS $< -1,455$ свидетельствовал об отсутствии выраженного фиброза (F3–F4), уровень $> 0,676$ – о наличии фиброза F3. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и Statgraphics 2.1 для Windows с использованием U-критерия Уилкоксона – Манна – Уитни и рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

Различия между изучаемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 211 обследованных больных НАСГ нарушенный гликемический статус был выявлен у 72 (34,1%): у 39 (18,5%) пациентов диагностирован ПД и у 33 (15,6%) – СД2. При сравнении клинико-лабораторных показателей у больных НАСГ с ПД и у больных с нормогликемией без него выявлено, что у пациентов с ПД были достоверно выше признаки ожирения – ОТ и ИМТ, выше уровни АЛТ, АСТ, ТГ, СОЭ, ФНО- α и NAFLD FS, ниже уровень альбумина и тромбоцитов (табл. 1).

При сравнении клинико-лабораторных данных выявлено, что у больных НАСГ с СД2 против пациентов с нормогликемией без СД2 достоверно выше были маркеры ожирения – ОТ и ИМТ, а также признаки гепатоцитарного повреждения, воспаления, дисфункции и фиброза: выше был уровень АЛТ, ФЦК-18, триглицеридов, ЩФ, ГГТП, СОЭ, ФНО- α и NAFLD FS (табл. 2).

● **Таблица 1.** Клинико-лабораторные показатели у пациентов неалкогольным стеатогепатитом с нормогликемией и предиабетом ($M \pm m$)

● **Table 1.** Clinical and laboratory parameters in patients with non-alcoholic steatohepatitis with normoglycemia and prediabetes ($M \pm m$)

Показатели	НАСГ с нормогликемией (n = 139)	НАСГ с ПД (n = 39)
ОТ, см	$102,3 \pm 9,3$	$113,3 \pm 13,8^*$
ИМТ, кг/м ²	$31,4 \pm 4,4$	$36,7 \pm 4,3^*$
АЛТ, Ед/л	$50,6 \pm 38,0$	$47,3 \pm 28,5$
АСТ, Ед/л	$41,4 \pm 31,3$	$36,6 \pm 17,7$
ЩФ, Ед/л	$203,2 \pm 63,0$	$181,6 \pm 69,2$
ГГТП, Ед/л	$44,6 \pm 17,3$	$43,8 \pm 21,3$
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,3^*$
НОМА-IR	$2,4 \pm 1,6$	$4,3 \pm 3,0^*$
Холестерин, ммоль/л	$5,8 \pm 1,0$	$6,1 \pm 1,1^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,7$
ЛПНП, ммоль/л	$3,5 \pm 1,3$	$3,8 \pm 0,7^*$
ТГ, ммоль/л	$2,2 \pm 0,5$	$2,4 \pm 1,7$
Альбумин, г/л	$40,7 \pm 6,5$	$37,2 \pm 4,1^*$
Лейкоциты, $\text{п} \times 10^9\text{/л}$	$6,5 \pm 1,7$	$6,2 \pm 1,4$
Тромбоциты, $\text{п} \times 10^9\text{/л}$	$225,0 \pm 38,2$	$214,7 \pm 37,4^*$
СОЭ, мм/ч	$12,4 \pm 9,4$	$15,5 \pm 6,8^*$
ФНО- α , пг/мл	$5,6 \pm 1,6$	$6,2 \pm 1,7$
ФЦК-18, Ед/л	$189,1 \pm 137,6$	$246,1 \pm 166,4$
NAFLD FS	$-1,574 \pm 0,90$	$0,746 \pm 1,10^*$

Примечание. * – $p < 0,05$.

¹ NAFLD fibrosis score. Online calculator. Available at: <https://nafldscore.com>.

При сравнении клинично-лабораторных показателей у больных НАСГ с ПД и с СД2 достоверно более высокими были показатели цитолиза – АЛТ, АСТ и внутрипеченочного холестаза ЩФ (табл. 3).

Уровень глюкозы у больных с гипергликемией коррелировал с ОТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,30$, $p < 0,05$) и более тесно с ФЦК-18 ($r = 0,65$, $p < 0,05$) и NAFLD FS ($r = 0,69$, $p < 0,05$). НОМА-IR коррелировал с ОТ ($r = 0,37$, $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,43$, $p < 0,05$), АСТ ($r = 0,36$, $p < 0,05$), ФЦК-18 ($r = 0,61$, $p < 0,05$) и обратно коррелировал с уровнем тромбоцитов ($r = -0,35$, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных пациентов с НАСГ с гипергликемией по сравнению с таковыми с нормогликемией выявлялся более высокий показатель висцерального ожирения – ОТ. О такой закономерности сообщают и другие авторы, причем некоторые находят прямую связь ОТ у пациентов с ПД с риском в последующем развития манифестного

заболевания [14]. Это объясняется метаболическими эффектами висцеральной жировой ткани, в которой снижается секреция адипокина, ответственного за инсулиночувствительность, и увеличивается синтез провоспалительных цитокинов, нарушающих работу инсулиновых рецепторов [12].

У пациентов с ПД и СД2 достоверно увеличивался уровень холестерина и ЛПНП, а при СД2 – и уровень ТГ по сравнению с пациентами с нормогликемией. Данный факт обусловлен усилением липогенеза при гиперинсулинемии, ухудшением функции рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом-гамма, нарушением экскреции ЛПНП в условиях эндоплазматического стресса, снижения синтеза микросомального транспортного белка. Подобные результаты были получены многими исследователями, которые параллельно выявляли при этом и подъем кардиоваскулярных событий у больных ПД и тем более СД2 [15]. Разницы в показателях дислипидемии при ПД и СД2 нами не обнаружено.

● **Таблица 2.** Клинично-лабораторные показатели у пациентов неалкогольным стеатогепатитом с нормогликемией и с сахарным диабетом 2-го типа ($M \pm m$)

● **Table 2.** Clinical and laboratory parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis with normoglycemia and with type 2 diabetes mellitus ($M \pm m$)

Показатели	НАСГ с нормогликемией (n = 139)	НАСГ с СД2 (n = 33)
ОТ, см	102,3 ± 9,3	115,8 ± 15,2*
ИМТ, кг/м ²	31,4 ± 4,4	35,2 ± 6,0*
АЛТ, Ед/л	50,6 ± 38,0	67,7 ± 40,9*
АСТ, Ед/л	41,4 ± 31,3	47,3 ± 23,8
ЩФ, Ед/л	203,2 ± 63,0	240,9 ± 54,6*
ГГТП, Ед/л	44,6 ± 17,3	54,6 ± 12,8
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,5	9,2 ± 1,9*
Индекс НОМА-IR	2,4 ± 1,6	7,9 ± 5,8*
Холестерин, ммоль/л	5,8 ± 1,0	6,2 ± 1,1*
ЛПВП	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,5
ЛПНП	3,5 ± 1,3	3,8 ± 1,1
ТГ	2,2 ± 0,5	2,6 ± 0,7*
Альбумин, г/л	40,7 ± 6,5	33,6 ± 6,9*
Лейкоциты	6,5 ± 1,7	7,0 ± 2,4
Тромбоциты, п х 10 ⁹ /л	225,0 ± 38,2	235,6 ± 56,0
СОЭ, мм/ч	12,4 ± 9,4	17,9 ± 12,5*
ФНО-α, пг/мл	5,6 ± 1,6	6,1 ± 1,6
ФЦК-18, Ед/л	189,1 ± 137,6	316,2 ± 273,7*
NAFLD FS	-1,574 ± 0,90	+0,461 ± 0,317*

Примечание. * – $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Клинично-лабораторные показатели при неалкогольном стеатогепатите с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа ($M \pm m$)

● **Table 3.** Clinical and laboratory parameters in nonalcoholic steatohepatitis with prediabetes and type 2 diabetes mellitus ($M \pm m$)

Показатели	НАСГ с ПД	НАСГ с СД2
ОТ, см	113,3 ± 13,8	115,8 ± 15,2
ИМТ, кг/м ²	36,7 ± 4,3	35,2 ± 6,0
АЛТ, Ед/л	47,3 ± 28,5	67,7 ± 40,9*
АСТ, Ед/л	36,6 ± 17,7	47,3 ± 23,8*
ЩФ, Ед/л	181,6 ± 69,2	240,9 ± 54,6*
ГГТП, Ед/л	43,8 ± 21,3	54,6 ± 12,8
Глюкоза, ммоль/л	6,6 ± 0,3	9,2 ± 1,9*
Индекс НОМА-IR	4,3 ± 3,0	7,9 ± 5,8*
Холестерин, ммоль/л	6,1 ± 1,1	6,2 ± 1,1
ЛПВП	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,5
ЛПНП	3,8 ± 0,7	3,8 ± 1,1
ТГ	2,4 ± 1,7	2,6 ± 0,7
Альбумин, г/л	37,2 ± 4,1	33,6 ± 6,9*
Лейкоциты	6,2 ± 1,4	7,0 ± 2,4
Тромбоциты, п х 10 ⁹ /л	214,7 ± 41,2	235,6 ± 56,0
СОЭ, мм/ч	15,5 ± 6,8	17,9 ± 12,5
ФНО-α, пг/мл	6,2 ± 1,7	6,1 ± 1,3
ФЦК-18, Ед/л	246,1 ± 166,4	316,2 ± 273,7
NAFLD FS	+0,746 ± 1,10	+0,461 ± 0,317

Примечание. * – $p < 0,05$.

У обследованных больных ПД и СД2 выявлялся достоверный рост СОЭ, а при ПД – и ФНО-α по сравнению с пациентами с нормогликемией, что свидетельствовало об активации системного воспалительного процесса. Липотоксичные соединения, свободные радикалы активируют функцию ядерного фактора каппа В (NF-κB), усиливается экспрессия генов воспалительных цитокинов в гепатоцитах, адипоцитах. Кроме того, клетки врожденного и адаптивного иммунитета, инфильтрирующие висцеральную жировую ткань и печень, синтезируют факторы воспаления [12, 13]. Об активации воспаления, увеличении уровня ФНО-α, ИЛ-6, факторов клеточной адгезии, СРП, усилении портального воспаления при ПД у больных НАЖБП сообщают многие авторы [16, 17].

Уже при субклиническом заболевании, т. е. при ПД мы выявили достоверный рост NAFLD FS по сравнению с таковым у пациентов с нормогликемией, подтверждающий активацию процессов печеночного фиброгенеза. Такая же зависимость отмечалась и при СД2. Разницы в уровне индекса фиброза при ПД и СД2 нами не обнаружено. Y. Yilmaz et al. (2014) сообщают о росте гистологических признаков фиброза у больных ПД [17]. Большинство исследователей, используя различные биомаркеры фиброза наряду с гистологическим методом, выявляли прогрессирование фиброза у больных НАСГ с развитием СД2 [7, 18]. У пациентов с ПД отмечалось достоверное снижение содержания альбумина, хотя и в пределах референсного уровня, и дальнейшее его уменьшение при СД2. Другие авторы не находили зависимости уровня альбумина от прогрессирующего ухудшения гликемического профиля от ПД к СД2 [19]. Снижение альбуминсинтетической функции печени при НАСГ может объясняться стрессом эндоплазматического ретикула, реакцией несвернутых белков и нарушением формирования их третичной структуры. Достоверное снижение числа тромбоцитов, выявленное нами у пациентов с ПД, по сравнению с пациентами с нормогликемией, вероятно, обусловлено формирующимся фиброзом, капилляризацией синусоидов, повышением внутрипеченочного сосудистого сопротивления и давления в системе воротной вены. У пациентов с СД2, напротив, появлялась тенденция к увеличению тромбоцитов, хотя и в пределах референсных значений, вероятно, связанное с увеличением воспалительного процесса. Полученные результаты согласовывались с данными С. Mertoglu et al. (2017), которые нашли снижение тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения у пациентов ПД [20].

Нами выявлен достоверный рост маркера внутрипеченочного холестаза ЩФ только у больных с манифестным СД2 по сравнению с пациентами как с нормогликемией, так и с ПД. Многие авторы отмечают прогностическую значимость маркеров холестаза в отношении СД2 у пациентов НАЖБП, но патогенетическая и клиническая связи внутрипеченочного холестаза и гликемического статуса требуют дальнейшего детального изучения [21, 22]. Среди обследованных пациентов только при наличии явного СД2 отмечался достоверный рост маркеров повреждения гепатоцитов: увеличивались уровни аминотрансфераз, свидетельствуя о наличии некроза гепатоцитов, и уровень ФЦК-18 – маркера апоптоза гепатоцитов. Влияние гликемического статуса на показатели цитолиза у больных НАЖБП остается спорным: одни авторы находят увеличение АЛТ с ростом гликемии, другие не выявляют такой закономерности [8, 14, 22]. В условиях инсулинорезистентности происходят нарушение нормального клеточного метаболизма, развитие окислительного стресса, повреждение структуры и функции митохондрий, возникновение энергетического дефицита, в результате которого клетка гибнет путем апоптоза, что сопровождается появлением в крови фрагментов цитоскелета клетки, промежуточных микрофиламентов – цитокератина-18 или путем некроза, разрывом клеточных мембран и освобождением в кровь внутриклеточных ферментов – аминотрансфераз. Данные процессы могут носить индивидуальный характер в зависимости от степени клеточного повреждения, активности антиоксидантных систем, используемых маркеров клеточной гибели, поэтому результаты авторов неоднородны. Роль маркера апоптоза гепатоцитов ФЦК-18 в качестве предиктора развития СД2 и оценки тяжести поражения печени при СД2 подтверждают многие авторы [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При НАСГ практически с одинаковой частотой выявлялись ПД – у 18,5% – и СД2 – у 15,6% пациентов. Нарушение гликемического статуса при НАСГ ассоциировалось с достоверным ростом окружности талии, маркеров воспаления, дислипидемии, фиброза, гепатоцитарного некроза, апоптоза, внутрипеченочного холестаза и снижением уровня альбумина. Развитие манифестного СД2 в отличие от субклинического ПД сопровождалось достоверным ростом аминотрансфераз, ЩФ и падением уровня альбумина. 

Поступила / Received 19.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2021

Принята в печать / Accepted 05.04.2021

Список литературы

1. Younossi Z.M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22–27. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова 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>.
3. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селивёрстов П.В. и др. Жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Терапия*. 2017;(3):6–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29290755>.
 4. Ming J., Xu S., Gao B., Liu G., Ji Y., Yang F. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Predicts Type 2 Diabetes Mellitus, But Not Prediabetes, in Xi'an,

- CHINA: A Five-Year Cohort Study. *Liver Int.* 2015;35(11):2401–2407. doi: 10.1111/liv.12851.
5. Hazlehurst J.M., Woods C., Marjot T., Cobbold J.F., Tomlinson J.W. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes. *Metabolism.* 2016;65(8):1096–1108. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.001.
 6. Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care.* 2018;41(2):372–382. doi: 10.2337/dc17-1902.
 7. Souto K.P., Meinhardt N.G., Ramos M.J., Ulbrich-Kulczynski J.M., Stein A.T., Damin D.C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Different Baseline Glucose Status Undergoing Bariatric Surgery: Analysis of Intraoperative Liver Biopsies and Literature Review. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(1):66–73. doi: 10.1016/j.soard.2017.09.527.
 8. Newton K.P., Hou J., Crimmins N.A., Lavine J.E., Barlow S.E., Xanthakos S.A. et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):e161971. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1971.
 9. Fan J.G., Li F., Cai X.B., Peng Y.D., Ao Q.H., Gao Y. Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Development of Metabolic Disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(7):1086–1091. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04781.x.
 10. Bae J.C., Rhee E.J., Lee W.Y., Park S.E., Park C.Y., Oh K.W. et al. Combined Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Impaired Fasting Glucose on the Development of Type 2 Diabetes: A 4-Year Retrospective Longitudinal Study. *Diabetes Care.* 2011;34(3):727–729. doi: 10.2337/dc10-1991.
 11. Wilson M.L. Prediabetes: Beyond the Borderline. *Nurs Clin North Am.* 2017;52(4):665–677. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.011.
 12. Вульф М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Левада Е.В., Волкова Л.В., Затолокин П.А. и др. Факторы, способствующие развитию неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности при ожирении. *Биомедицинская химия.* 2018;64(5):444–450. doi: 10.18097/PBMC20186405444.
 13. Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Hepatic Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Hepatology.* 2014;59(2):713–723. doi: 10.1002/hep.26672.
 14. Lee J., Cho Y.K., Kang Y.M., Kim H.S., Jung C.H., Kim H.K. et al. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Sci Rep.* 2019;9(1):17258. doi: 10.1038/s41598-019-53947-z.
 15. Kabootari M., Hasheminia M., Azizi F., Mirbolouk M., Hadaegh F. Change in Glucose Intolerance Status and Risk of Incident Cardiovascular Disease: Tehran Lipid and Glucose Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):41. doi: 10.1186/s12933-020-01017-4.
 16. Hossain I.A., Akter S., Bhuiyan F.R., Shah M.R., Rahman M.K., Ali L. Subclinical Inflammation in Relation to Insulin Resistance in Prediabetic Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *BMC Res Notes.* 2016;9:266. doi: 10.1186/s13104-016-2071-x.
 17. Yilmaz Y., Senates E., Yesil A., Ergelen R., Colak Y. Not Only Type 2 Diabetes But Also Prediabetes Is Associated with Portal Inflammation and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):328–331. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.013.
 18. Bian H., Zhu X., Xia M., Yan H., Chang X., Hu X. et al. Impact of Type 2 Diabetes on Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocr Pract.* 2020;26(4):444–453. doi: 10.4158/EP-2019-0342.
 19. Grossmann V., Schmitt V.H., Zeller T., Panova-Noeva M., Schulz A., Laubert-Reh D. et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1356–1364. doi: 10.2337/dc14-3008.
 20. Mertoglu C., Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio as Useful Predictive Markers of Prediabetes and Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(1 Suppl.):S127–S131. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.021.
 21. Chen S.C., Tsai S.P., Zhao J.Y., Jiang W.K., Tsao C.K., Chang L.Y. Liver Fat, Hepatic Enzymes, Alkaline Phosphatase and the Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 132,377 Adults. *Sci Rep.* 2017;7(1):4649. doi: 10.1038/s41598-017-04631-7.
 22. Шиповская А.А., Дуданова О.П. Внутривенный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2018;90(2):69–74. doi: 10.26442/terarkh201890269-74.
 23. Nagpal S.J., Lopez R., Feldstein A.E., Alkhouri N. Serum Cytokeratin-18 Fragment Levels Predict Development of Type 2 Diabetes Mellitus in Adult Patients with NAFLD. *Liver Int.* 2015;35(12):2621. doi: 10.1111/liv.12862.
 24. Chang Y.H., Lin H.C., Hwu D.W., Chang D.M., Lin K.C., Lee Y.J. Elevated Serum Cytokeratin-18 Concentration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(1):141–147. doi: 10.1177/0004563218796259.

References

1. Younossi Z.M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):22–27. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
2. 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 Out-Patients of the Russian Federation: DIREG 2 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>.
3. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Selivyorstov P.V. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinic, Diagnostics, Treatment (Guidelines for the Specialists on Internal Medicine, 2nd Version). *Terapiya = Therapy.* 2017;3(3):6–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29290755>.
4. Ming J., Xu S., Gao B., Liu G., Ji Y., Yang F. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Predicts Type 2 Diabetes Mellitus, But Not Prediabetes, in Xi'an, CHINA: A Five-Year Cohort Study. *Liver Int.* 2015;35(11):2401–2407. doi: 10.1111/liv.12851.
5. Hazlehurst J.M., Woods C., Marjot T., Cobbold J.F., Tomlinson J.W. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes. *Metabolism.* 2016;65(8):1096–1108. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.001.
6. Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care.* 2018;41(2):372–382. doi: 10.2337/dc17-1902.
7. Souto K.P., Meinhardt N.G., Ramos M.J., Ulbrich-Kulczynski J.M., Stein A.T., Damin D.C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Different Baseline Glucose Status Undergoing Bariatric Surgery: Analysis of Intraoperative Liver Biopsies and Literature Review. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(1):66–73. doi: 10.1016/j.soard.2017.09.527.
8. Newton K.P., Hou J., Crimmins N.A., Lavine J.E., Barlow S.E., Xanthakos S.A. et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):e161971. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1971.
9. Fan J.G., Li F., Cai X.B., Peng Y.D., Ao Q.H., Gao Y. Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Development of Metabolic Disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(7):1086–1091. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04781.x.
10. Bae J.C., Rhee E.J., Lee W.Y., Park S.E., Park C.Y., Oh K.W. et al. Combined Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Impaired Fasting Glucose on the Development of Type 2 Diabetes: A 4-Year Retrospective Longitudinal Study. *Diabetes Care.* 2011;34(3):727–729. doi: 10.2337/dc10-1991.
11. Wilson M.L. Prediabetes: Beyond the Borderline. *Nurs Clin North Am.* 2017;52(4):665–677. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.011.
12. Vulf M.A., Kirienkova E.V., Skuratovskaia D.A., Levada E.V., Volkova L.V., Zatolokin P.A. et al. Factors Governing Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance in Obesity. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry (Moscow) Supplement Series B.* 2018;64(5):444–450. doi: 10.18097/PBMC20186405444.
13. Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Hepatic Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Hepatology.* 2014;59(2):713–723. doi: 10.1002/hep.26672.
14. Lee J., Cho Y.K., Kang Y.M., Kim H.S., Jung C.H., Kim H.K. et al. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Sci Rep.* 2019;9(1):17258. doi: 10.1038/s41598-019-53947-z.
15. Kabootari M., Hasheminia M., Azizi F., Mirbolouk M., Hadaegh F. Change in Glucose Intolerance Status and Risk of Incident Cardiovascular Disease: Tehran Lipid and Glucose Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):41. doi: 10.1186/s12933-020-01017-4.
16. Hossain I.A., Akter S., Bhuiyan F.R., Shah M.R., Rahman M.K., Ali L. Subclinical Inflammation in Relation to Insulin Resistance in Prediabetic Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *BMC Res Notes.* 2016;9:266. doi: 10.1186/s13104-016-2071-x.
17. Yilmaz Y., Senates E., Yesil A., Ergelen R., Colak Y. Not Only Type 2 Diabetes But Also Prediabetes Is Associated with Portal Inflammation and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):328–331. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.013.

18. Bian H., Zhu X., Xia M., Yan H., Chang X., Hu X. et al. Impact of Type 2 Diabetes on Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocr Pract.* 2020;26(4):444–453. doi: 10.4158/EP-2019-0342.
19. Grossmann V., Schmitt V.H., Zeller T., Panova-Noeva M., Schulz A., Laubert-Reh D. et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1356–1364. doi: 10.2337/dc14-3008.
20. Mertoglu C., Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio as Useful Predictive Markers of Prediabetes and Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(1 Suppl.):S127–S131. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.021.
21. Chen S.C., Tsai S.P., Jhao J.Y., Jiang W.K., Tsao C.K., Chang L.Y. Liver Fat, Hepatic Enzymes, Alkaline Phosphatase and the Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 132,377 Adults. *Sci Rep.* 2017;7(1):4649. doi: 10.1038/s41598-017-04631-7.
22. Shipovskaya A.A., Dudanova O.P. Intrahepatic Cholestasis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(2):69–74. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890269-74.
23. Nagpal S.J., Lopez R., Feldstein A.E., Alkhouri N. Serum Cytokeratin-18 Fragment Levels Predict Development of Type 2 Diabetes Mellitus in Adult Patients with NAFLD. *Liver Int.* 2015;35(12):2621. doi: 10.1111/liv.12862.
24. Chang Y.H., Lin H.C., Hwu D.W., Chang D.M., Lin K.C., Lee Y.J. Elevated Serum Cytokeratin-18 Concentration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(1):141–147. doi: 10.1177/0004563218796259.

Информация об авторах:

Шиповская Анастасия Андреевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33; ORCID: 0000-0003-3830-6446; nostrick@inbox.ru
Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии – обособленное подразделение Карельского научного центра Российской академии наук; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11; ORCID: 0000-0001-7620-7065; irina7m@yandex.ru

Селивёрстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0001-5623-4226; seliverstov-pv@yandex.ru

Марченко Валерий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0002-2440-7222; marchvn@mail.ru

Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор 2-й кафедры терапии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, Суворовский проспект, д. 63; ORCID: 0000-0002-2964-9167; radchenkovaler@mail.ru

Дуданова Ольга Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33; ORCID: 0000-0003-2613-5694; odudanova@gmail.com

Information about the authors:

Anastasia A. Shipovskaya, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University; 33, Lenin St., Petrozavodsk, 185910, Russia; ORCID: 0000-0003-3830-6446; nostrick@inbox.ru

Irina V. Kurbatova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics, Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia; ORCID: 0000-0001-7620-7065; irina7m@yandex.ru

Pavel V. Selivyorstov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0001-5623-4226; seliverstov-pv@yandex.ru

Valerii N. Marchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Acad. M.V. Chernorutsky, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-2440-7222; marchvn@mail.ru

Valeriy G. Radchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 63, Suворovsky Prospekt, St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-2964-9167; radchenkovaler@mail.ru

Olga P. Dudanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University; 33, Lenin St., Petrozavodsk, 185910, Russia; ORCID: 0000-0003-2613-5694; odudanova@gmail.com

Ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, COVID-19. Опасные связи

С.В. Тихонов✉, ORCID: 0000-0001-5720-3528, sergeyvt2702@gmail.com

В.Д. Декканова, ORCID: 0000-0003-4949-6361, dekanova@mail.ru

С.А. Винничук, ORCID: 0000-0002-9590-6678, Sergei.Vinnichuk@szgmu.ru

Т.С. Филь, ORCID: 0000-0002-2859-4942, fts-88@mail.ru

Н.В. Бакулина, ORCID: 0000-0003-4075-4096, nv_bakulina@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195027, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

Резюме

Пандемия новой коронавирусной инфекции оказывает выраженное влияние на привычную клиническую практику. Большинство лекарственных препаратов, используемых для этиотропной и патогенетической терапии COVID-19, не имеют достаточной доказательной базы, а подходы к лечению поражения печени, желудочно-кишечного тракта и других систем организма в структуре COVID-19 и постковидного синдрома находятся на стадии разработки. Коронавирусная инфекция характеризуется более тяжелым течением у пациентов с ожирением и ассоциированными заболеваниями, важную роль в данном процессе играет печень. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в клинику имени Петра Великого СЗГМУ имени И.И. Мечникова, выявил, что 34,7% пациентов имели избыточный вес, 51,3% – ожирение, 77% – абдоминальное ожирение. Средний индекс массы тела составил $30,9 \pm 7,2$ кг/м², средняя окружность талии – $103,5 \pm 13,5$ см. На момент госпитализации повышение трансаминаз определялось у 71% пациентов (аланинаминотрансфераза (АЛАТ) в среднем находилась на уровне $76,2 \pm 58,8$ ЕД/л, аспартатаминотрансфераза (АСАТ) – $60,7 \pm 48,6$ ЕД/л). Уровень аминотрансфераз коррелировал с маркерами тяжести течения COVID-19 (уровень С-реактивного белка, ферритина, процент сатурации крови кислородом). У пациентов, переносящих новую коронавирусную инфекцию тяжелого течения и получающих терапию ингибиторами янус-киназ и/или биологическими препаратами, нередко отмечалось значимое повышение АЛАТ и АСАТ до 5–10 верхних границ нормы. В процессе гистологического исследования печеночной ткани пациентов, скончавшихся на фоне крайне тяжелого течения инфекции, выявлялась характерная жировая дистрофия гепатоцитов. Терапия поликомпонентным препаратом, содержащим инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарную кислоту способствовала динамическому снижению уровня трансаминаз и улучшению течения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: ожирение, абдоминальное ожирение, COVID-19, SARS-CoV-2, гепатит, лекарственный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени

Для цитирования: Тихонов С.В., Декканова В.Д., Винничук С.А., Филь Т.С., Бакулина Н.В. Ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, COVID-19. Опасные связи. *Медицинский совет.* 2021;(5):76–83. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-76-83.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obesity, non-alcoholic fatty liver disease, COVID-19: dangerous liaisons

Sergey V. Tikhonov✉, ORCID: 0000-0001-5720-3528, sergeyvt2702@gmail.com

Viktoriya D. Dekkanova, ORCID: 0000-0003-4949-6361, dekanova@mail.ru

Sergey A. Vinnichuk, ORCID: 0000-0002-9590-6678, Sergei.Vinnichuk@szgmu.ru

Tatiana S. Fil, ORCID: 0000-0002-2859-4942, fts-88@mail.ru

Natalia V. Bakulina, ORCID: 0000-0003-4075-4096, nv_bakulina@mail.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Prospect, St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The pandemic of COVID-19 is changing the usual clinical practice. Most of the drugs used for the etiotropic and pathogenetic therapy of COVID-19 do not have a sufficient evidence base, approaches to therapy of liver, gastrointestinal tract and other body systems damage in the structure of COVID-19 and post COVID-19 syndrome are under development. Coronavirus infection is more severe in obese patients with associated diseases; the liver plays an important role in this process. Retrospective analysis of the medical histories of patients with a new coronavirus infection hospitalized in the clinic of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov identified that 34.7% of patients were overweight, 51.3% obese, 77% abdominal obesity (alanine aminotransferase (ALAT) was on average 76.2 ± 58.8 U/L, aspartate aminotrans-

ferase (ACAT) 60.7 ± 48.6 U/L). At the time of hospitalization, increased transaminases was detected in 71% of patients and correlated with markers of the severe course of COVID-19 (the level of C-reactive protein, ferritin, % of blood oxygen saturation). In patients with severe new coronavirus infection, receiving therapy with JAK-kinase inhibitors and/or biological drugs, often was a significant increase of ALAT and ASAT up to 5–10 upper limits of the norm. In the process of histological examination of the liver tissue of patients who died of extremely severe course of infection, characteristic fatty degeneration of hepatocytes was revealed. Therapy with a multicomponent drug containing inosine, meglumine, methionine, nicotinamide and succinic acid contributed to a dynamic decrease of transaminases and an improvement in the course of the new coronavirus infection.

Keywords: obesity, abdominal obesity, COVID-19, SARS-CoV-2, hepatitis, drug-induced hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease

For citation: Tikhonov S.V., Dekkanova V.D., Vinnichuk S.A., Fil T.S., Bakulina N.V. Obesity, non-alcoholic fatty liver disease, COVID-19: dangerous liaisons. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):76–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-76-83

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

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике появились пациенты с внебольничной пневмонией тяжелого течения. Неизвестная инфекция характеризовалась высокой контагиозностью и летальностью. После выделения возбудителя – коронавируса SARS-CoV-2 заболевание получило официальное название COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). 30.02.2020 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения признали международное значение данного заболевания, несущего угрозу для всего человечества. Пандемия новой коронавирусной инфекции была объявлена 11.03.2020 г.^{1,2} [1].

На 23.03.2021 г. в мире зарегистрировано 124 373 935 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, 2 737 510 смертельных исходов. В РФ данные показатели находятся на уровне 4 474 610 и 95 818 соответственно, летальность составляет 2,14%³.

Новая коронавирусная инфекция оказала значимое влияние на привычную клиническую практику, систему здравоохранения и доказательную медицину в целом. Учитывая быстроту распространения, отсутствие препаратов с доказанным влиянием на этиологию и патогенез COVID-19 зарубежному и отечественному здравоохранению пришлось экстренно реагировать на данный вызов, изменяя привычную методологию формирования согласительных документов.

29.01.2020 г. появляется 1-я версия «Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции», утвержденная Министерством здравоохранения РФ и Федеральной службой по надзору в сфере защиты

прав потребителей и благополучия человека. За прошедший год данный документ переиздавался 9 раз, последняя, 10-я, версия датируется 8.02.2021 г. [2].

Необходимость быстрого формирования и утверждения методических рекомендаций привела к изменению базисных принципов доказательной медицины. Доказательная медицина – подход, согласно которому решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов [3].

Одну из своих последних публикаций известный популяризатор доказательной медицины британский профессор Триша Гринхальх озаглавила «Will COVID-19 be evidence-based medicines nemesis?» – «Изменит ли COVID-19 привычную для нас доказательную медицину?» [4].

Согласно принципам классической доказательной медицины на базе проведенных доклинических исследований, клинических наблюдений, формулировалась гипотеза об эффективности и безопасности нового терапевтического подхода. Гипотеза проверялась в пилотном, а затем в серии рандомизированных клинических исследований. На основании полученных данных, оценки социальных, экономических и других сопутствующих факторов принималось решение о транслировании данного нового метода в практическую медицину путем включения в стандарты и рекомендации. Временной интервал от момента формулирования гипотезы до внедрения нового терапевтического подхода в клиническую практику нередко занимал десятилетия.

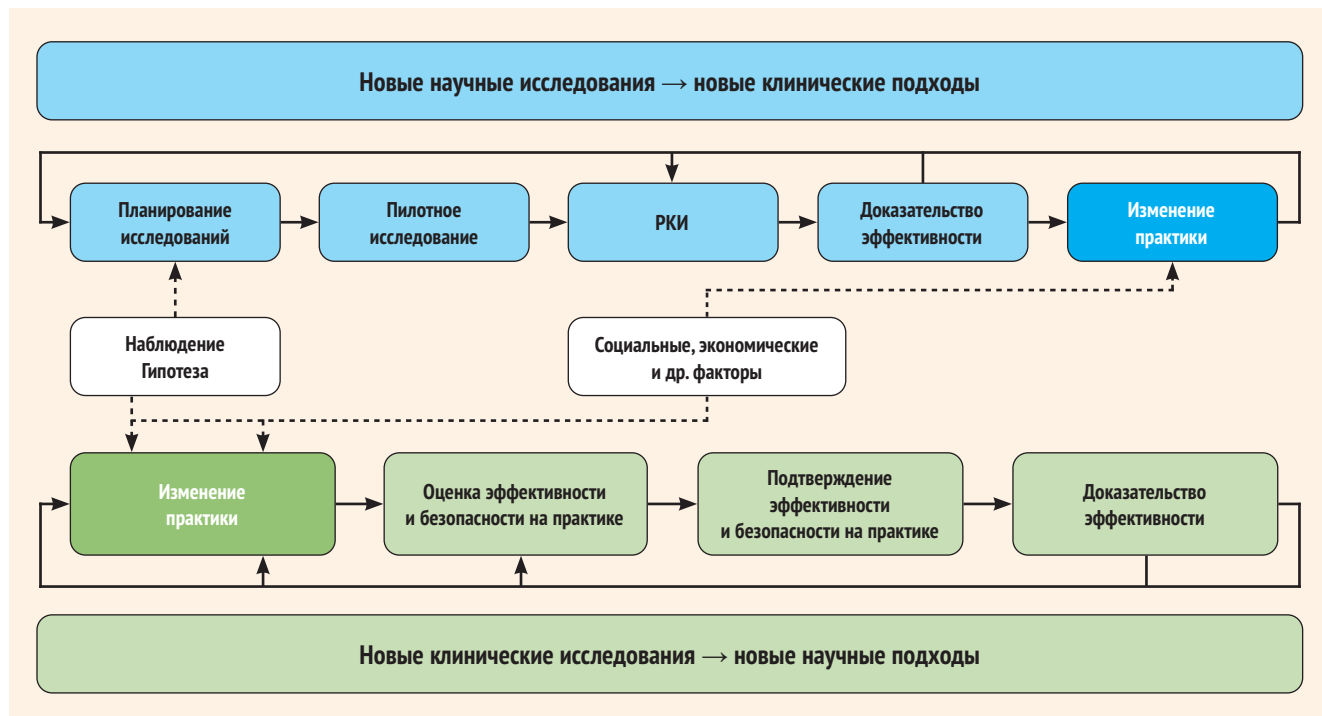
Учитывая быстроту развития пандемии COVID-19, высокую летальность, новые терапевтические подходы не могли быть оценены в соответствии с привычной методологией, что потребовало изменения основополагающих принципов доказательной медицины. Клиническое наблюдение или гипотеза об эффективности зарегистрированного для лечения других нозоло-

¹ Заявление по итогам второго совещания Комитета по чрезвычайной ситуации в соответствии с Международными медико-санитарными правилами в связи со вспышкой заболевания, вызванного новым коронавирусом 2019 г., от 30.01.2020. Available at: [https://www.who.int/ru/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/ru/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).

² Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. Обращение от 20.03.2021. Available at: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

³ Available at: <https://coronavirus-monitor.ru/coronavirus-v-rossii/>.

- **Рисунок 1.** Изменения основополагающих принципов доказательной медицины в период пандемии COVID-19 (адаптировано из публикации Триши Гринхалх «Will COVID-19 be evidence-based medicine's nemesis?») [4]
- **Figure 1.** Changes in the foundational principles of evidence-based medicine during the COVID-19 pandemic (adapted from Trisha Greenhalgh's paper "Will COVID-19 be evidence-based medicine's nemesis?" [4])



гических форм лекарственного препарата в некоторых ситуациях моментально транслировалась в клиническую практику. В процессе применения нового терапевтического подхода оценивалась его эффективность и безопасность, проводились необходимые клинические исследования [5–8].

Представление об изменении основополагающих принципов доказательной медицины представлено на рис. 1.

Эксперты, принимавшие участие в создании временных методических рекомендаций 10-го пересмотра, указывают на то, что для многих препаратов, включенных в рекомендации, имеющиеся на сегодня сведения не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности и безопасности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения [2]. Подходы к лечению поражения печени, желудочно-кишечного тракта и других систем организма в структуре COVID-19 и постковидного синдрома находятся в настоящее время на стадии разработки.

ОЖИРЕНИЕ, ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В процессе увеличения количества случаев новой коронавирусной инфекции стали появляться данные о более тяжелом течении заболевания у пациентов с ожирением и ассоциированными с ожирением заболеваниями.

В исследовании китайских ученых было показано, что при ожирении отмечается выраженное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, уменьшение концентрации лимфоцитов крови, более тяжелое течение COVID-19 [9]. В других работах ассоциированные с ожирением заболевания (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца) негативно влияли на течение данной инфекции [10, 11].

Важную роль у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 может играть печень. При анализе аутопсийного материала патоморфологами клиники имени Петра Великого СЗГМУ имени И.И. Мечникова было выявлено характерное жировое перерождение данного органа.

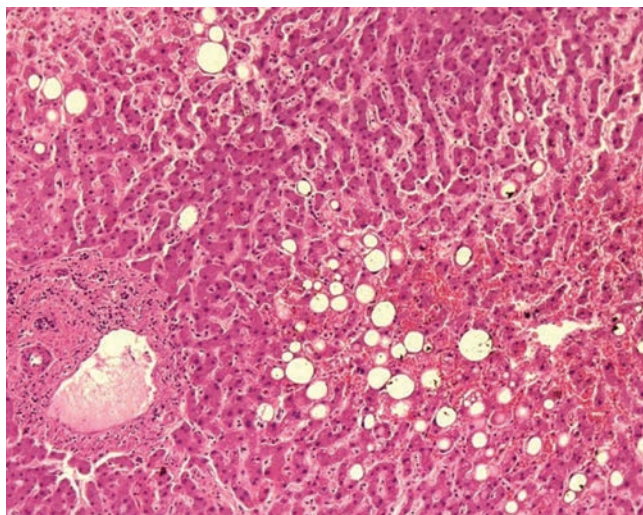
Гистология печеночной ткани пациента 72 лет с абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, генерализованным атеросклерозом, умершего вследствие новой коронавирусной инфекции крайне тяжелого течения, внебольничной двусторонней пневмонии (компьютерная томография (КТ) 3–4-й ст.), острого респираторного дистресс-синдрома, представлена на рис. 2.

Гистология печеночной ткани пациента 34 лет с морбидным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м²), умершего вследствие новой коронавирусной инфекции крайне тяжелого течения, внебольничной двусторонней пневмонии (КТ 4-й ст.), острого респираторного дистресс-синдрома, представлена на рис. 3.

В процессе ретроспективного анализа историй болезни 73 пациентов 55,2 ± 18,8 лет, проходивших лечение на базе клиники СЗГМУ имени И.И. Мечникова

● **Рисунок 2.** Гистологическая картина печеночной ткани (крупнокапельная, мелкокапельная жировая дистрофия, баллонная дистрофия, неравномерное полнокровие синусов) пациента 72 лет с крайне тяжелым течением COVID-19, внебольничной пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом (увеличение в 20 раз)

● **Figure 2.** Histological liver tissue sample (large-droplet, small-droplet fatty degeneration, ballooning degeneration, uneven plethora in sinuses) of a 72-year-old patient with extremely severe COVID-19, community-acquired pneumonia, acute respiratory distress syndrome (20-fold increase)



по поводу внебольничной коронавирусной пневмонии, были выявлены следующие клинические и лабораторно-инструментальные особенности.

Средний ИМТ пациентов составил $30,9 \pm 7,2$ кг/м², окружность талии – $103,5 \pm 13,5$ см. ИМТ < 25 кг/м² имели лишь 13 (17,5%), избыточный вес (ИМТ = 25–30 кг/м²) 25 (34,7%), ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) 36 (51,3%) пациентов. Ожирение I ст. – 22 (30,5%); II ст. – 8 (11,1%); III ст. – 7 (9,7%) пациентов. Абдоминальный фенотип ожирения определялся у 77% больных.

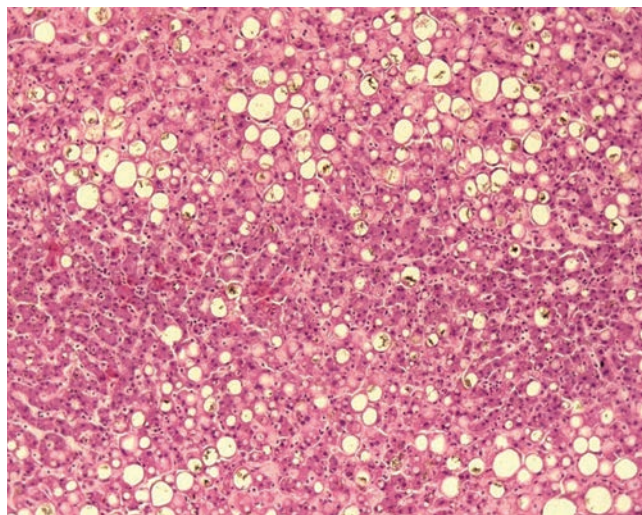
Наиболее частыми хроническими нозологиями являлись ассоциированные с ожирением заболевания: артериальная гипертензия – 65 (90%), атеросклероз – 37 (51%), сахарный диабет 2-го типа – 14 (19,4%) пациентов.

При лабораторном исследовании уровень АЛАТ в среднем равнялся $76,2 \pm 58,8$ ЕД/л, АСАТ – $60,7 \pm 48,6$ ЕД/л, глюкоза крови – $6,19 \pm 1,5$ ммоль/л. Повышение уровня АСАТ и АЛАТ определялось у 54 (71%) больных на момент госпитализации. Повышение трансаминаз чаще отмечалось у возрастных пациентов при более высокой плазменной концентрации С-реактивного белка [12].

У ряда пациентов заболевание в стационаре прогрессировало: нарастал синдром системной воспалительной реакции, инфильтративные изменения в легких, дыхательная недостаточность, повышались уровни трансаминаз, в т. ч. и на фоне проводимой патогенетической терапии. Данная ситуация требовала быстрой коррекции лечения, назначения в т. ч. лекарственных препаратов с гепатопротективным потенциалом.

● **Рисунок 3.** Гистологическая картина печеночной ткани (жировая дистрофия печени с холестазом и кровоизлияниями в синусоидальные капилляры) пациента 32 лет с морбидным ожирением, крайне тяжелым течением COVID-19, внебольничной пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом (увеличение в 20 раз)

● **Figure 3.** Histological liver tissue sample (fatty liver degeneration with cholestasis and sinusoidal capillary hemorrhage) of a 32-year-old patient with morbid obesity, extremely severe COVID-19, community-acquired pneumonia, acute respiratory distress syndrome (20-fold increase)



У пациентов с тяжелым течением COVID-19, сопровождающимся выраженным нарастанием трансаминаз, в качестве патогенетически обоснованного лекарственного средства был выбран препарат Ремаксол®, содержащий янтарную кислоту, метионин, инозин, никотинамид, N-метилглюкамин. Поликомпонентность препарата Ремаксол®, взаимопотенцирующее влияние его компонентов обуславливают наличие дезинтоксикационного, антиоксидантного, цитопротекторного, энергокорригирующего эффектов, востребованных у пациентов с COVID-19 [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациент мужского пола 26 лет поступил в клинику в экстренном порядке с жалобами на малопродуктивный кашель и повышение температуры тела до 39 °С в течение 5 дней. По данным КТ грудной клетки на момент поступления диагностировалась двусторонняя пневмония, вероятно вирусного генеза, объем пораженной легочной ткани составлял 25% (КТ-1). Сопутствующее заболевание – ожирение 2-й ст. (ИМТ 35,9 кг/м²). На амбулаторном этапе больной самостоятельно принимал парацетамол и левофлоксацин. По данным лабораторного исследования на момент поступления: нормальный уровень лимфоцитов, С-реактивный белок незначительно повышен до 7,74 мг/л, значимо повышен уровень ферритина до 718,7 мкг/л, имело место дыхательная недостаточность 1-й ст. У пациента была инициирована терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС), антикоа-

гулянтами, оксигенотерапия. На фоне проводимого лечения сохранялась лихорадка, нарастала дыхательная недостаточность, интоксикационный синдром (выраженная слабость, потливость, снижение аппетита), системное воспаление, увеличился уровень трансаминаз до 3 верхних границ нормы (ВГН), отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика – по данным КТ объем поражения легочной ткани с двух сторон увеличился до 60–65%. Решением консилиума врачей в соответствии с действующей версией Временных методических рекомендаций по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 Минздрава РФ пациенту была назначена терапия барицитинибом – селективным и обратимым ингибитором янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2). Согласно инструкции к препарату частым побочным действием препарата является повышение активности АЛАТ и АСАТ. На фоне приема барицитиниба отмечалось улучшение состояния пациента – уменьшение лихорадки и дыхательной недостаточности, однако при контроле уровень АЛАТ превысил 11 ВГН (502 ЕД/л), уровень АСАТ повысился до 4 ВГН (174 ЕД/л). К проводимой терапии был добавлен препарат Ремаксол® 400 мл/сут внутривенно. На фоне 7-дневной терапии у пациента отмечалось выраженное уменьшение интоксикационного синдрома и системного воспаления, уровень АЛАТ снизился более чем в два раза, уровень АСАТ нормализовался. Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 24-е сутки пребывания. В дальнейшем трансаминазы нормализовались.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Пациент 40 лет поступил в клинику в экстренном порядке с жалобами на выраженную слабость и стойкое повышение температуры тела выше 39 °С в течение 7 суток (на амбулаторном этапе принимал парацетамол, ацетилсалициловую кислоту, защищенные аминокпенициллины, макролиды). За несколько дней до госпитализации в мазке из зева и носа обнаружено РНК вируса SARS-CoV2. По данным КТ грудной клетки на момент поступления – картина двусторонней пневмонии, объем поражения легочной ткани справа 50%, слева 65% (КТ-3), дыхательная недостаточность 1-2-й ст., повышение уровня трансаминаз до 3 ВГН. Больной имел избыточную массу тела (ИМТ = 28,3 кг/м²). Лабораторные данные указывали на развитие цитокинового шторма: ферритин 959,1 мкг/л, С-реактивный белок 66,26 мг/л, лимфопения $0,8 \times 10^9$. Решением консилиума врачей пациенту была назначена антицитокиновая терапия препаратом сарилумаб – человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6). Одним из побочных эффектов препарата является повышение активности печеночных трансаминаз. В течение первых суток от начала терапии у пациента купировались признаки цитокинового шторма, однако на 7-е сутки было зафиксировано

повышение уровня АЛАТ выше 13 ВГН (516 ЕД/л) и уровня АСАТ до 4,5 ВГН (191 ЕД/л), увеличился интоксикационный синдром. В терапию был включен препарат Ремаксол® 400 мл в сутки внутривенно, на фоне 7-дневной терапии отмечалось значимое уменьшение слабости, потливости, повышение аппетита, уровень АЛАТ снизился более чем в два раза, уровень АСАТ нормализовался. Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 18-е сутки пребывания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенных исследованиях было продемонстрировано более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением и ассоциированными с ожирением заболеваниями. Важную роль в выявленной взаимосвязи играет печень.

Нарушение функции печени наблюдается у 14–53% пациентов [14]. Метаанализ 52 исследований выявил достоверную связь между тяжестью течения COVID-19 и нарушением функции печени – цитолитический синдром чаще встречался у пациентов с тяжелым течением [15, 16].

Возможные причины развития цитолитического синдрома у пациентов с COVID-19 представлены в *таблице*.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что печень является не столько органом-мишенью, сколько активным участником патогенеза новой коронавирусной инфекции. НАЖБП играет ключевую роль в данном процессе.

В основе НАЖБП лежит жировая дистрофия печеночных клеток, нередко сопровождающаяся воспалительной инфильтрацией, фокальным некрозом гепатоцитов, их замещением соединительной тканью. Жировая дистрофия обуславливает развитие инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, гипергликемии, триглицеридемии и других метаболических нарушений [19]. Метаболические нарушения более выражены при НАЖБП независимо от массы тела [20].

У пациентов с ожирением и НАЖБП повышен синтез провоспалительных субстанций в висцеральном жире, в частности интерлейкина 6 – центрального участника «цитокинового шторма» [20]. Важную роль в патогенезе COVID-19 тяжелого течения может играть повышение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ, возникающее вследствие воздействия SARS-Cov-2 на эпителиоциты, что сопровождается транслокацией бактериальной флоры, взаимодействие представителей микробиоты и продуктов их метаболизма с гепатоцитами, иммунокомпетентными клетками печени и жировой ткани.

С патогенетической точки зрения Ремаксол® является препаратом выбора у пациентов с COVID-19, сопровождающихся цитолитическим синдромом.

Ремаксол® – поликомпонентный препарат, в состав которого входит янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид.

- **Таблица.** Возможные причины развития цитолитического синдрома у пациентов с COVID-19
 ● **Table.** Possible reasons for the development of cytolytic syndrome in patients with COVID-19

Причина цитолитического синдрома при COVID-19	Механизм развития
Прямое повреждающее действие вируса на печень	Высокая экспрессия рецепторов к ангиотензин-превращающему ферменту (ACE2), через которые вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку на холангиоцитах, в меньшей степени на гепатоцитах и эндотелии сосудов печени [6, 17]
Лекарственное повреждение печени	Нежелательные лекарственные реакции при терапии лопинавиром/ритонавиром, нестероидными противовоспалительными препаратами, парацетамолом, антибактериальными препаратами (макролиды, фторхинолоны, ингибиторами янус-киназ и др.) [18]
Гипоксическое повреждение	Снижение SP_{O_2} , дыхательная недостаточность
Микрососудистый тромбоз	Повышение прокоагулянтной активности плазмы
Синдром системной воспалительной реакции	Повышение СРБ, ферритина, провоспалительных цитокинов, развитие «цитокинового шторма», сопровождающегося генерализованным внутрисосудистым повреждением
Декомпенсация хронического заболевания печени	Лабораторная манифестация хронического заболевания печени на фоне воздействия вышеописанных факторов

Янтарная кислота интенсифицирует окислительные процессы в цикле Кребса, увеличивая запас внутриклеточного аденозинтрифосфата и креатинфосфата, особенно в условиях гипоксии; способствует образованию гликогена; благоприятно влияет на липидный обмен; повышает активность супероксиддисмутазы и каталазы – ферментов первой линии свободнорадикальной защиты⁴.

Компоненты препарата Ремаксол® способствуют синтезу эндогенного аденозилметионина, участвующего в реакциях трансметилирования (этап синтеза фосфоли-

пидов и фосфатидилхолина, входящих в структуру мембран и обеспечивающих их текучесть); в реакциях транссульфурирования (этап синтеза глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта); в синтезе полиаминов (предшественников тиоловых соединений цистеина, таурина, коэнзима А) [21–24].

В клинических исследованиях была доказана эффективность препарата Ремаксол® при различных острых или хронических заболеваниях печени, включая НАЖБП и лекарственные гепатиты [21–24].

⁴ Официальная инструкция к препарату Ремаксол®. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42256.htm.

Поступила / Received 03.04.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 19.04.2021
 Принята в печать / Accepted 20.04.2021

Список литературы

- Багненко С.Ф., Беляков Н.А. (ред.). *Начало эпидемии COVID-19*. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр; 2020. 360 с.
- Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 10 (08.02.2021). 2021. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf.
- Guyatt G., Cairns J., Churchill D., Cook D., Haynes B., Hirsh J. et al. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420–2425. doi: 10.1001/jama.1992.03490170092032.
- Greenhalgh T. Will COVID-19 be evidence-based medicine's nemesis? *PLoS Med*. 2020;17(6):e1003266. doi: 10.1371/journal.pmed.1003266.
- Jorgensen S.C., Tse L.Y., Burry L., Dresser L.D. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(8):843–856. doi: 10.1002/phar.2438.
- Kulanthaivel S., Kaliberdenko V.B., Balasundaram K., Shterenish M.V., Scarpellini E., Abenavoli L. Tocilizumab in Sars-cov-2 Patients with the Syndrome of Cytokine Storm: a Narrative review. *Rev Recent Clin Trials*. 2020. doi: 10.2174/1574887115666200917110954.
- Сайганов С.А., Мазуров В.И., Мельников Е.С., Латария Э.Л. Возможности применения ингибиторов янус-киназ в комплексном лечении пациентов с COVID-19. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2020;12(4):15–24. doi: 10.17816/mechnikov45894.
- Khiali S., Rezagholizadeh A., Entezari-Maleki T. A comprehensive review on sarilumab in COVID-19. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;1–12. doi: 10.1080/14712598.2021.1847269.
- 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.
- Zheng K.I., Gao F., Wang X.B., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y. et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244.
- Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020;73(5):1231–1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
- Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Винчук С.А., Декканова В.Д., Прокофьева Н.А. Патогенетические связи повреждения печени, ожирения и COVID 19. *Медицинский алфавит*. 2020;(30):5–10. doi: 10.33667/2078-5631-2020-30-5-10.
- Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. *Терапевтический архив*. 2013;85(1):56–61. Режим доступа: https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/31198/ru_RU.
- Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
- Zahedi M., Yousefi M., Abounoori M., Malekan M., Tajik F., Heydari K. et al. Liver Function in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.05.20.20108357.
- Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г., Латария Э.Л., Артюшкин С.А., Чижова О.Ю. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ.

Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020;12(2):27–38. doi: 10.17816/mechnikov.202012227-38.

17. Zhao S., Lin Q., Ran J., Musa S.S., Yang G., Wang W. et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020;92:214–217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
18. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C. et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561–1566. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
19. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):901–910. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4.
20. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1341–1350. doi: 10.1056/NEJMra0912063.
21. Стельмах В.В., Козлов В.К. Метаболическая коррекция дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая

стратегия терапии. *Терапевтический архив.* 2013;85(4):71–76.

Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31253>.

22. Дударенко С.В., Коваленко А.Л., Прокопенко С.М., Белогурова Е.В. Применение ремаксала в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2-го типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;(6):89–94. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/221>.
23. Стельмах В.В., Некрасова А.С., Козлов В.К., Котив М.Я., Карпенко М.Н. Эффективность комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами неалкогольной жировой болезни печени. *Клиническая медицина.* 2016;94(11):836–842. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-11-836-842.
24. Стельмах В.В., Козлов В.К., Баранов В.Л., Латария Э.Л., Некрасова А.С. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы клинического применения. *Медицинский алфавит.* 2013;1(2):38–44. Режим доступа: <https://medi.ru/info/6834>.

References

1. Bagnenko S.F., Belyakov N.A. (Ed.). *The beginning of the COVID-19 epidemic.* St Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2020. 360 p. (In Russ.).
2. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19).* Version 10 (February 08, 2021). 2021. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf.
3. Guyatt G., Cairns J., Churchill D., Cook D., Haynes B., Hirsh J. et al. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992;268(17):2420–2425. doi: 10.1001/jama.1992.03490170092032.
4. Greenhalgh T. Will COVID-19 be evidence-based medicine's nemesis? *PLoS Med.* 2020;17(6):e1003266. doi: 10.1371/journal.pmed.1003266.
5. Jorgensen S.C., Tse L.Y., Burry L., Dresser L.D. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020;40(8):843–856. doi: 10.1002/phar.2438.
6. Kulanthavel S., Kaliberdenko V.B., Balasundaram K., Shterenshin M.V., Scarpellini E., Abenavoli L. Tocilizumab in Sars-cov-2 Patients with the Syndrome of Cytokine Storm: a Narrative review. *Rev Recent Clin Trials.* 2020. doi: 10.2174/1574887115666200917110954.
7. Saiganov S.A., Mazurov V.I., Melnikov E.S., Latariia E.L. Possibilities of janus kinase inhibitors application in complex treatment of patients with COVID-19. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2020;12(4):15–24. (In Russ.) doi: 10.17816/mechnikov.45894.
8. Khiali S., Rezagholizadeh A., Entezari-Maleki T. A comprehensive review on sarilumab in COVID-19. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;1–12. doi: 10.1080/14712598.2021.1847269.
9. 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.
10. Zheng K.I., Gao F., Wang X.B., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y. et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism.* 2020;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244.
11. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020;73(5):1231–1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
12. Bakulin I.G., Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Vinchuk S.A., Dekkanova V.D., Prokofiev N.A. Pathogenetic links of liver damage, obesity and COVID-19. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2020;1(30):5–10. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2020-30-5-10.
13. Mazina N.K., Mazin P.V., Sukhanov D.S. The clinical efficacy of a succinate-containing infusion drug during pharmacotherapy for hepatic lesions of varying genesis: results of meta-analysis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2013;85(4):71–76. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31253>.
14. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
15. Zahedi M., Yousefi M., Abounoori M., Malekan M., Tajik F., Heydari K. et al. Liver Function in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.05.20.20108357.
16. Sayganov S.A., Mazurov V.I., Bakulin I.G., Lataria E.L., Artyushkin S.A., Chizhova O.Y. et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2020;12(2):27–38. (In Russ.) doi: 10.17816/mechnikov.202012227-38.
17. Zhao S., Lin Q., Ran J., Musa S.S., Yang G., Wang W. et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020;92:214–217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
18. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C. et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561–1566. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
19. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):901–910. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4.
20. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1341–1350. doi: 10.1056/NEJMra0912063.
21. Stelmakh V.V., Kozlov V.K. Metabolic correction of dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease as a new therapy policy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2013;85(4):71–76. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31253>.
22. Dudorenko S.V., Kovalenko A.L., Prokopenko S.M., Belogurova E.V. The use of remaxol in the treatment of metabolic syndrome in patients with non-alcoholic steatohepatitis and diabetes mellitus 2 type. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2016;(6):89–94. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/221>.
23. Stelmakh V.V., Nekrasova A.S., Kozlov V.K., Kotiv M.Ja., Karpenko M.N. Efficacy of combined therapy of non-alcoholic fatty liver disease with succinate-containing drugs. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2016;94(11):836–842. (In Russ.) doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-11-836-842.
24. Stelmakh V.V., Kozlov V.K., Baranov V.L., Latariya E.L., Nekrasova A.S. Energetropic pathogenetically oriented therapy with succinate-containing drugs in non-alcoholic fatty liver disease: prospects for clinical administration. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2013;1(2):38–44. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/6834>.

Информация об авторах:

Тихонов Сергей Викторович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195027, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; sergeyvt2702@gmail.com

Декканова Виктория Дмитриевна, старший лаборант кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195027, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; dekkanova@mail.ru

Винничук Сергей Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195027, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; Sergei.Vinnichuk@szgmu.ru

Филь Татьяна Сергеевна, к.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением клиники имени Петра Великого, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195027, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; fts-88@mail.ru

Бакулина Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова; 195027, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; nv_bakulina@mail.ru

Information about the authors:

Sergey V. Tikhonov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Prospect, St Petersburg, 191015, Russia; sergeyvt2702@gmail.com

Viktoriya D. Dekkanova, Research Technician of Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Prospect, St Petersburg, 191015, Russia; dekkanova@mail.ru

Sergey A. Vinnichuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Pathological Anatomy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Prospect, St Petersburg, 191015, Russia; Sergei.Vinnichuk@szgmu.ru

Tatiana S. Fil, Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department, Clinic named after Peter the Great, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Prospect, St Petersburg, 191015, Russia; fts-88@mail.ru

Natalia V. Bakulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Prospect, St Petersburg, 191015, Russia; nv_bakulina@mail.ru

Случай тяжелого поражения печени при COVID-19

Е.Ю. Плотникова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru

Е.Н. Баранова^{1,2}, bevgn@rambler.ru

М.С. Карягина², doctorssmock@yandex.ru

О.А. Воросова², elfi-007@yandex.ru

К.А. Краснов^{1,2}, krasnov8k@rambler.ru

¹ Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

² Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 65000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 2

Резюме

Вспышка коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19), вызванного тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), является глобальной проблемой с декабря 2019 г. Хотя у большинства пациентов с COVID-19 наблюдаются легкие клинические проявления, примерно у 5% этих пациентов заболевание в конечном итоге прогрессирует до тяжелого повреждения легких или даже полиорганной дисфункции. Эта ситуация представляет собой различные проблемы для гепатологии. В контексте поражения печени у пациентов с COVID-19 необходимо решить несколько ключевых проблем. Например, важно определить, может ли SARS-CoV-2 напрямую проникать в печень, особенно в тех случаях, когда кажется, что ACE2 незначительно экспрессируется в гепатоцитах. Кроме того, механизмы, лежащие в основе дисфункции печени у пациентов с COVID-19, являются многофакторными и связаны с гипертрофическим воспалением, дисрегулируемыми иммунными ответами, аномальной коагуляцией и лекарствами. В статье описывается потенциальный патогенез поражения печени, связанного с COVID-19. Гистопатологические данные наводят на мысль о заметном нарушении внутрипеченочной сети кровеносных сосудов, вторичном по отношению к системным изменениям, вызванным вирусом, который может запускать каскад коагуляции и повреждать эндотелиальный слой кровеносных сосудов. Также приводится клинический случай полиэтиологического поражения печени у молодого мужчины, приведшего к смерти. На фоне инфекции COVID-19 у пациента возник массивный тромбоз сосудов печени с последующим развитием некроза – фиброза – цирроза – острой печеночной недостаточности, которая явилась причиной летального исхода.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, гистопатология печени, тромбоз сосудов печени, аномальная коагуляция

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Карягина М.С., Воросова О.А., Краснов К.А. Случай тяжелого поражения печени при COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(5):84–91. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-84-91.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case of severe liver damage in COVID-19

Ekaterina Yu. Plotnikova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru

Evgeniya N. Baranova^{1,2}, bevgn@rambler.ru

Mariya S. Karyagina², doctorssmock@yandex.ru

Olga A. Vorosova², elfi-007@yandex.ru

Konstantin A. Krasnov^{1,2}, krasnov8k@rambler.ru

¹ Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

² Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, Bldg. 2, Nikolay Ostrovsky St., Kemerovo, 65000, Russia

Abstract

The 2019 outbreak of coronavirus disease (COVID-19) caused by severe acute coronavirus 2 respiratory syndrome (SARS-CoV-2) has been a global concern since December 2019. Although most patients with COVID-19 have mild clinical manifestations, in about 5% of these patients the disease eventually progresses to severe lung injury or even multiple organ dysfunction. This situation presents various problems for hepatology. In the context of liver damage in patients with COVID-19, several key problems need to be addressed. For example, it is important to determine whether a SARS-CoV-2 can directly enter the liver, especially when it appears that ACE2 is marginally expressed in hepatocytes. In addition, the mechanisms underlying liver dysfunction in patients with COVID-19 are multifactorial and are associated with hyperinflammation, dysregulated immune responses, abnormal coagulation, and drugs. The article describes the potential pathogenesis of liver damage associated with COVID-19. Histopathological evidence suggests a marked disruption of the intrahepatic network of blood vessels secondary to systemic changes caused by a virus that can trigger a coagulation cascade and damage the endothelial layer of blood vessels. There is also a clinical case of polyethylene damage to the liver in a young man who led to death. Against the background of infection COVID-19 he developed massive thrombosis of the liver vessels, followed by the development of necrosis – fibrosis – cirrhosis – acute liver failure, which caused death.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, liver histopathology, liver vascular thrombosis, abnormal coagulation

For citation: Plotnikova E.Yu., Baranova E.N., Karyagina M.S., Vorosova O.A., Krasnov K.A. Case of severe liver damage in COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):84–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-84-91.

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

ВВЕДЕНИЕ

С декабря 2019 г. вспышка коронавирусного заболевания (COVID-19), вызванная коронавирусом (CoV) 2 (SARS-CoV-2) с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), привела в течение нескольких месяцев к пандемии и глобальному экономическому кризису. По состоянию на конец марта 2021 г. во всем мире было зарегистрировано 126 927 603 подтвержденных случая заболевания, из которых 2 780 600 смертельные, в 189 странах¹.

Дыхательные пути считаются основной мишенью инфекции SARS-CoV-2, часть инфицированных людей серьезно заболевает, у них развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с потенциально летальным исходом [1]. В последнее время все большее внимание уделяется системным проявлениям заболевания с поражением органов вне дыхательных путей, включая печень и желудочно-кишечный тракт, таким образом, COVID-19 можно рассматривать как системное инфекционное и воспалительное заболевание [2–5]. Несмотря на то что вирус CoV-2 тесно связан с другими членами семейства коронавирусов (CoV) SARS-CoV и MERS-CoV (ближневосточный респираторный синдром CoV), инфекции, вызванные новым SARS-CoV-2, демонстрируют иную патологическую картину и механистическую связь между молекулярными патофизиологическими изменениями, вызванными CoVs, а клинические проявления остаются до конца неясными. Представители семейства Coronaviridae, включая SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV, представляют собой оболочечные вирусы, характеризующиеся положительным геномом одноцепочечной РНК размером около 30 КБ [6–8]. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) был признан основным вирусным рецептором для SARS-CoV и SARS-CoV-2 [9, 10]. Хотя COVID-19 в первую очередь влияет на дыхательную систему, новые данные подчеркивают влияние этой вирусной инфекции на другие системы органов [11, 12]. Повсеместное распространение основного вирусного рецептора входа ACE2 может объяснить, как SARS-CoV-2 может вызывать широко распространенное заболевание, характеризующееся поражением системных органов, включая кишечник, сердце, почки, поджелудочную железу, печень, мышечную и нервную систему [13–17]. В отличие от поражения легких и миокарда, вызванного SARS-CoV-2, клиническое значение поражения печени

вызывает споры с самого начала пандемии COVID-19 [2, 18–21]. Однако научный прогресс за последние месяцы пролил больше света на несколько ключевых вопросов, касающихся поражения печени, связанного с COVID-19.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ, СВЯЗАННОЕ С COVID-19

Определяется как любое повреждение печени, возникающее во время течения заболевания и лечения пациентов с COVID-19, с или без ранее существовавшего заболевания печени [22–27]. Они включают широкий спектр потенциальных патомеханизмов, включая прямую цитотоксичность в результате активной вирусной репликации SARS-CoV-2 в печени [28, 29], иммуноопосредованное поражение печени из-за тяжелой воспалительной реакции/системного синдрома воспалительного ответа (SIRS) при COVID-19 [30], гипоксические изменения, вызванные дыхательной недостаточностью, сосудистые изменения из-за коагулопатии, эндотелита, правожелудочковой сердечной недостаточности, лекарственное поражение печени и обострение основного заболевания печени. Частота повышенных печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) у пациентов с COVID-19 колеблется от 2,5 до 76,3% [23, 26, 31, 32]. В недавнем метаанализе совокупный уровень АСТ и АЛТ за пределами референсного диапазона составлял 20–22,5 и 14,6–20,1% соответственно [23, 33]. Эти отклонения могут сопровождаться незначительным повышением уровня общего билирубина почти в 35% случаев [23, 26, 31, 32]. Хотя повышение холестатических ферментов печени [щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамилтрансфераза (γGT)] первоначально считалось довольно редким [34], недавние системные обзоры подчеркивают повышение уровня ЩФ и γGT у 6,1 и 21,1% пациентов с COVID-19 соответственно [23, 33]. Более того, сообщалось о двухфазном паттерне с начальным повышением уровня трансаминаз и холестатических ферментов печени, что может отражать индуцированный синдром системного воспалительного ответа (SIRS) на гепатоцеллюлярном/канальцевом уровне или более тяжелое повреждение желчных протоков на более поздней стадии заболевания [35]. В свете центральной роли печени в производстве альбумина, реагентов острой фазы и факторов свертывания крови дисфункция печени может влиять на мультисистемные проявления COVID-19, такие как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), коагулопатия и полиорганная недостаточность [1, 3, 36, 37]. Повышение активности аспартаттрансаминазы и аланинтрансаминазы, особенно

¹ John Hopkins University and Medicine. COVID-19 Map – Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. John Hopkins Coronavirus Resource Center 1. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

у мужчин, приводит к тяжелому течению COVID-19. В целом более высокий уровень АЛТ, тромбоцитопения и гипоальбуминемия являются маркерами повышенной смертности у пациентов с COVID-19. Более того, гипоальбуминемия признана независимым риском тяжелой инфекции SARS-CoV-2, плохого прогноза и более высокой смертности [38–40].

Печень является основным органом метаболизма и детоксикации в организме человека, и даже умеренная потеря функции печени может изменить профиль безопасности и терапевтическую эффективность противовирусных препаратов, метаболизируемых в печени. Следовательно, крайне важно более подробно понять причины поражения печени, связанного с COVID-19. Стеатоз печени (частично микровезикулярный) и активация клеток Купфера часто встречаются в печени умерших, инфицированных SARS-CoV-2, вместе с сосудистыми изменениями, включая поражение внутрипеченочных ветвей воротной вены, обычно легкое дольчатое и портальное воспаление, пролиферацию протоков и некроз клеток печени [29, 34, 41–43]. Проведенное в Милане исследование 48 биопсий печени у пациентов с посмертным COVID-19 показало сосудистые изменения в воротной вене с одновременным увеличением количества порталных ветвей, расширением терминальных сосудов и тромбами, наблюдаемыми в воротных и синусоидальных сосудах, а также порталный фиброз, сопровождающийся значительной активацией перicyтов. Признаки воспаления были дискретными, с небольшими порталными и дольчатыми инфильтратами. Авторы пришли к выводу, что гистопатологические данные COVID-19 свидетельствуют о нарушениях во внутрипеченочной сети кровеносных сосудов, вторичных по отношению к системным изменениям, вызванным SARS-CoV-2 [43].

НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИИ ПРИ COVID-19

Аномальная коагуляция все чаще ассоциируется с плохим прогнозом и может быть основной причиной органной недостаточности и смерти у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [44–46]. Снижение количества тромбоцитов, повышение уровня продуктов распада фибрина (известных как D-димеры), рост числа нейтрофилов и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам наблюдаются при тяжелой форме COVID-19 с печеночной дисфункцией [43, 47, 48]. Биопсия печени пациентов с COVID-19 показала массивное расширение ветвей воротной вены, тромбоз просвета, микротромбы фибрина и эндотелит в синусоидах печени, а также некроз гепатоцитов [37, 43, 49]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что повреждение печени, связанное с COVID-19, может быть частично вызвано аномальным процессом свертывания крови, нарушением кровообращения и повреждением эндотелия.

Однако конкретные механизмы нарушений коагуляции, наблюдаемых у пациентов с COVID-19, еще не определены. Вопрос, способен ли SARS-CoV-2 напрямую атаковать эндотелиальные клетки сосудов, экспрессируя

высокие уровни ACE2, требует дальнейшего изучения. M. Nebuloni et al. обнаружили вирионы SARS-CoV-2 в просвете сосуда и эндотелиальных клетках путем гибридации *in situ*, однако они упомянули, что этих результатов в настоящее время недостаточно, чтобы поддержать какой-либо определенный вывод [43]. Примечательно, что ACE2 экспрессируется на артериальных и венозных эндотелиальных клетках, где они действуют как противорегулирующий фермент, ослабляя вазоконстрикцию и воспаление [50, 51]. Были подняты вопросы о том, вызвана ли аномальная коагуляция, наблюдаемая у пациентов с COVID-19, частично прямым повреждением сосудов, вызванным инфекцией SARS-CoV-2 и/или ингибированием ACE2.

Синдром активации макрофагов (MAS) и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) могут распространять воспаление и микроангиопатию в случаях тяжелой формы COVID-19 [44]. В начале коагуляции эндотелиальные клетки активируются цитокинами или вирусными частицами и продуцируют хемоаттрактанты моноцитов и молекулы адгезии. Моноциты привлекаются к эндотелиальным клеткам и экспрессируют тканевые факторы (TF) в ответ на провоспалительные стимулы, такие как ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны (PAMP), связанные с повреждениями молекулярные структуры (DAMP), цитокины и хемокины. Тканевый фактор, экспрессируемый активированными моноцитами, затем активирует внешний путь коагуляции, что приводит к отложению фибрина и свертыванию крови [52, 53]. Нейтрофилы рано попадают в очаги инфекции, где они могут оказывать противовирусное действие. Они представляют собой внеклеточные сети хроматина, микробических белков и окислительных ферментов, которые выделяются нейтрофилами для сдерживания инфекций [54]. Однако чрезмерное образование NET может запускать каскад воспалительных реакций и путь активации контактной коагуляции, связывания и активации тромбоцитов для усиления свертывания крови [55].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мы постарались подробно проанализировать в доступной литературе проблемы тромбообразования в сосудистом русле печени на фоне инфекции COVID-19. Случай множественных внутрипеченочных тромбозов у пациента с COVID-19 мы наблюдали в гастроэнтерологическом отделении Кузбасского гепатологического центра областной клинической больницы скорой медицинской помощи (ККБСМП). Пациент Б., 25 лет, в экстренном порядке был доставлен 02.11.2020 г. в отделение по санавиации в состоянии печеночной комы из г. Анжеро-Судженск. Направительный диагноз «острый гепатит неясной этиологии, высокой степени активности, печеночная энцефалопатия 3–4-й ст.». Из медицинских документов пациента было выяснено: заболел остро 28.09.2020 г., была высокая лихорадка, желтуха. Амбулаторно методом ПЦР выявлен COVID-19. Были назначены арбидол, фосфоглив внутрь, адеметио-

нин внутрь. Несмотря на лечение, самочувствие прогрессивно ухудшалось, 20.10.2020 г. был госпитализирован в инфекционную больницу по месту жительства. Из анамнеза жизни, со слов родственников, никогда не страдал заболеваниями печени, ежегодно проходил углубленный профосмотр (инспектор охраны), был практически здоровым, алкоголем не злоупотреблял, не курил.

В инфекционном стационаре регистрировалось тяжелое состояние, выявлены уровень билирубина 534 мкмоль/л за счет прямого, повышение АЛТ, АСТ до 2000 ед/л, лейкоцитоз до $20\,000 \times 10^9/\text{л}$; по УЗИ органов брюшной полости (ОБП) в печени описывались множественные очаги сливного характера; на R-графии легких поражение по типу вирусной пневмонии, печеночной маркера гепатитов А, В, С методом ИФА отрицательные. В лечении пневмонии назначался амоксилав, кларитромицин. За 9 дней госпитализации у больного наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния, пациент впал в кому.

При поступлении в ККБСМП 02.11.2020 г. экстренно переведен в реанимационное отделение. Контакт не доступен – печеночная кома. При осмотре: кожные покровы темно-желтые, на руках единичные гематомы в местах инъекций и наложения жгутов. Обе верхних конечности отечны, цианотичны (тромбофлебиты). Дыхание спонтанное, через естественные дыхательные пути, неэффективное. ЧДД – 28 в минуту, SpO₂ – 84–86% на фоне атмосферного воздуха. На фоне седации, миоплегии проведена интубация трахеи. Перевод на ИВЛ ап. Drager E. в принудительный режим вентиляции с параметрами V-560, f-18, fio₂-40, РЕЕР-8. В анализах крови: в ОАК – гемоглобин 110 г/л, выраженный лейкоцитоз $28,8 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерных нейтрофилов 95%; билирубин общий 423 (прямой 284) мкмоль/л; АСТ – 1606 у/л, АЛТ 1616 у/л, ПТИ 26%; фибриноген 0,5 г/л; общий белок 48 г/л, альбумин 57,62%; D-димер > 400 нг/мл, прокальцитонин – 0,74 нг/мл; СРБ (латекс-агглютинация) > 96 мг/л. Данные за болезнь Вильсона – Коновалова, гемахроматоз, описторхоз, вирусные гепатиты не выявлены. Для исключения гемобластоза выполнена миелограмма, по результатам которой клеточность костного мозга была в пределах нормы. Исследовались онкомаркеры сыворотки крови: АФП 16,1 (референсные значения (РЗ) 0–14,3 МЕ/мл), СА 19–9 – 11,5 (РЗ 0–35 МЕ/мл). По R-графии легких: усиление легочного рисунка в нижних отделах справа за счет инфильтрации, слева в нижних отделах легочный рисунок несколько сгущен. Корни не расширены, малоструктурны, диафрагма на 4-м ребре, синусы свободны, тень сердца без особенностей.

Учитывая острое начало болезни, наличие тяжелого цитолиза, выраженной конъюгированной желтухи, признаков печеночной недостаточности, отсутствие гепатомегалии, рабочий диагноз был сформулирован следующим образом: «острый гепатит, высокой активности, крайне тяжелой степени (фульминантное течение) с формированием фиброза и цирроза, печеночная энцефалопатия 3–4-й стадии». Генез гепатита при поступлении был расценен как лекарственный, но была очевидна связь заболевания с инфекцией COVID-19. В дифференциаль-

ном ряду обсуждался диагноз злокачественного поражения печени. Но выполнять биопсию для верификации диагноза на фоне выраженной гипокоагуляции отказались из-за высокого риска кровотечения. В лист ожидания на проведение экстренной трансплантации печени пациента невозможно было поставить из-за неуточненной этиологии поражения печени.

По мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в брюшной полости и малом тазу определялось большое количество свободной жидкости; бугристая уменьшенная печень с множественными, разнокалиберными, сливающимися патологическими образованиями, выходящими на все контуры печени (рис. 1).

Неоднократно проводилась МСКТ органов грудной клетки, заключения были с отрицательной динамикой (рис. 2).

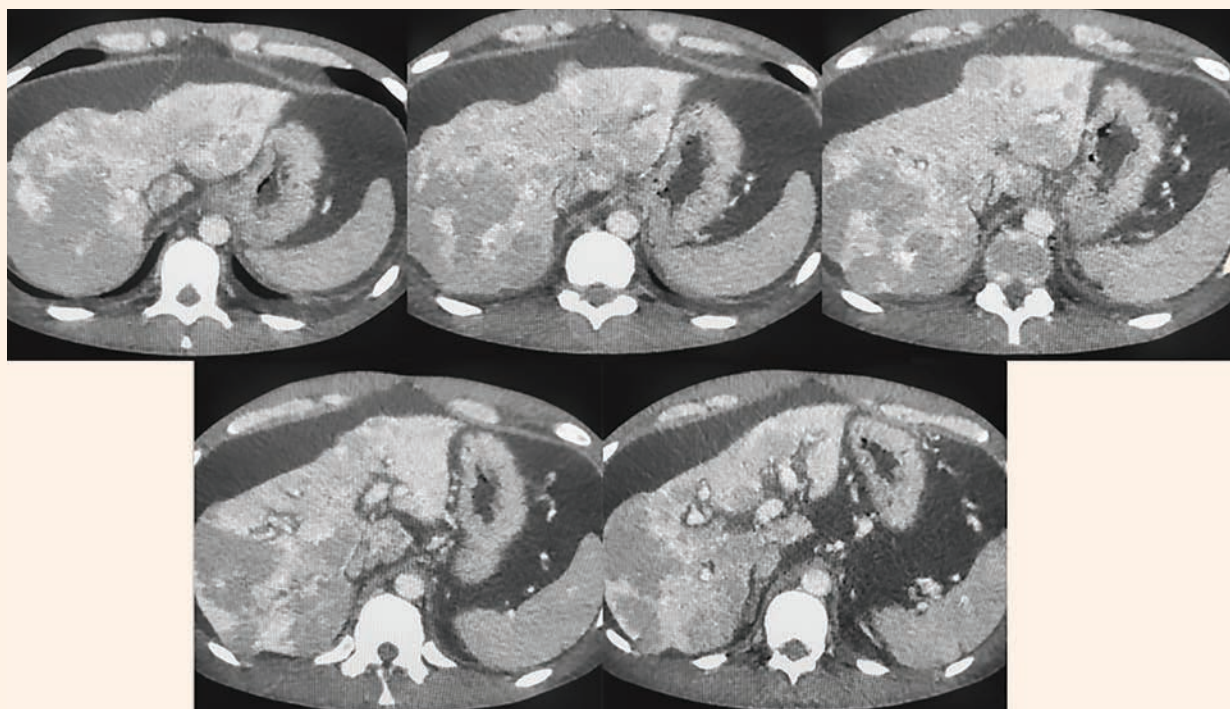
Для купирования явлений тяжелого цитолиза проводилась пульс-терапия метипредом 1 г/сут в течение 3 дней, потом был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг веса больного. Проводилась дезинтоксикационная терапия, плазмозерез, лечение печеночной энцефалопатии (L-орнитин-L-аспартат, лактулоза, энтеросептики), инфузии альбумина и свежезамороженной плазмы, антибактериальная терапия. На фоне лечения был достигнут положительный эффект: пациент вышел из комы, начал самостоятельно принимать пищу, обслуживать себя, читать, передвигаться на коляске. Переведен в гастроэнтерологическое отделение. Специфическую противокоронавирусную терапию было опасно назначать из-за выраженной печеночной недостаточности.

Несмотря на лечение, состояние пациента Б. прогрессивно ухудшалось, нарастала печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, прогрессировало поражение легких, в лабораторных данных наблюдалось постепенное повышение билирубина до 820 мкмоль/л и аммиака капиллярной крови более 200 мкг/дл (РЗ 15–45 мкг/дл), снижение холестерина до 0,49 ммоль/л, ПТИ 30%, фибриногена 0,6 г/л; нарастала портальная гипертензия: напряженный асцит, дилатация вен передней брюшной стенки, варикозное расширение вен пищевода. На фоне выраженной гипокоагуляции отмечались сегментарный тромбоз латеральной подкожной вены слева, тромбоз медиальной, латеральной, кубитальной подкожных вен справа.

В 11:00 17.12.2020 г. состояние пациента Б. тяжелое, сопор, затем печеночная кома, переведен повторно в реанимационное отделение, несмотря на интенсивное лечение, нарастала полиорганная недостаточность, в 23:00 наступила смерть.

Фрагменты из протокола вскрытия: «Печень: вес 1 100 г (РЗ 1 600 г). Поверхность правой доли печени бугристая, на разрезе ткань крупно-узловая, коричневатозеленая. В левой доле на разрезе картина та же. При морфологическом исследовании печень изменена по типу цирроза, микроскопически определяются тромбозы мелких сосудов с очагами некрозов, фиброз с большим количеством дуктулов, наличие септ и узелковой трансформации печени. Легкие уплотнены, на разрезе темно-

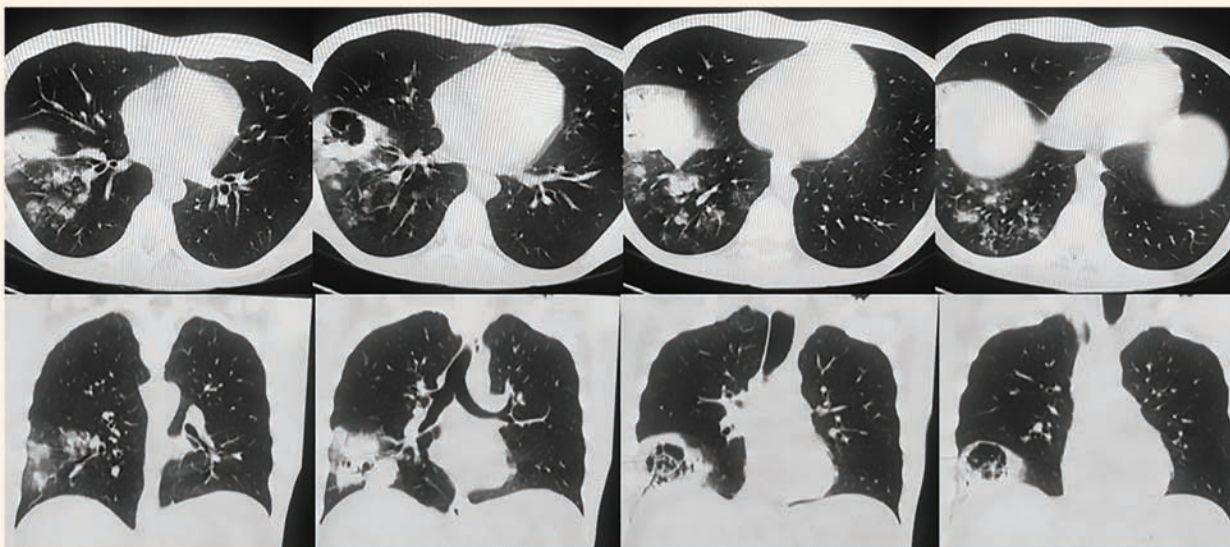
- Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости пациента Б.
- Figure 1. Abdomen multislice CT scan of patient B.



Описание печени по МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастированием (от 01.12.2020 г.)

Печень уменьшена в размерах, правая доля 93 x 113 x 140 мм, левая доля 114 x 52 x 65 мм. Контуры бугристые, плотность паренхимы снижена до +37 ед. НУ. В паренхиме правой и левой долей печени (в правой сплошь) определяются множественные, разнокалиберные, сливающиеся патологические образования, выходящие на все контуры печени. Размеры образований в правой доле уточнить невозможно из-за объемности поражения. Размеры образований в левой доле печени до 42 мм. Образования имеют умеренно повышенную плотность в нативную фазу, гомогенно усиливаются в арт. фазы и также гомогенно вымывают контрастное вещество в портальную фазу. К отсроченной фазе образования полностью нивелируются. Признаков билиарной гипертензии нет. Воротная вена 17,5 мм

- Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента Б. в динамике
- Figure 2. Repeat chest multislice CT scan of patient B.



МСКТ органов грудной клетки от 30.12.2020 г. Легкие воздушны и прилежат к грудной клетке полностью. С обеих сторон в задних и заднебазальных отделах участки уплотнения без четких границ – за счет инфильтративных изменений. В S8 справа определяется интенсивный фокус без четких контуров, плотностью +28 – +46 ед. НУ, до 25 мм в поперечнике, с воздушной полостью в центре до 4 мм в поперечнике – вероятно, полость деструкции. В плевральных полостях малое количество свободной жидкости до 8 мм толщиной.

МСКТ органов грудной клетки от 14.12.2020 г. 8:54. В сравнении с исследованием от 01.12.2020 г. отмечается купирование инфильтративных изменений в нижней доли слева. Справа в н/д, напротив, отмечается увеличение объема инфильтрации (определяются обширные участки консолидации). В S8 справа воздушная полость в инфильтрате значительно увеличилась до 35 мм в поперечнике – полость деструкции. В остальном картина примерно прежняя

красная ткань с желтыми пятнами без четких границ. При морфологическом исследовании легкие полнокровны, альвеолы заполнены экссудатом с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов, с клеточно-тканевым распадом и участками гангренозного типа». Основной патолого-анатомический диагноз «острый гепатит, протекающий по типу токсической дистрофии с исходом в цирроз печени». Фоновый диагноз «COVID-19-инфекция – тромбозы мелких сосудов печени».

На наш взгляд, этот диагноз не совсем корректный, причина стремительного формирования цирроза печени – массивный тромбоз сосудов печени, который привел к такому же массивному некрозу – фиброзу – циррозу печени с последующей острой печеночной недостаточностью. Сегодня мы часто сталкиваемся с лекарственной болезнью печени у ковидных пациентов, а такую форму поражения встретили впервые. В обзорной части статьи такой вариант описан, но встречается он редко. Даже если бы была исключена онкологическая патология и выполнена трансплантация печени, глубокие нарушения коагуляции на фоне инфекции COVID-19 вполне могли бы вызвать аналогичное повреждение трансплантата и смерть пациента.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ КОАГУЛЯЦИИ

Морфологические исследования, касающиеся описания и интерпретации изменений паренхимы печени, вызванных или связанных с инфекцией SARS-CoV-2, практически не встречаются в доступной литературе [56, 57]. Некоторые авторы подчеркнули особые серьезные изменения параметров свертывания крови, вызванные новой вирусной инфекцией [58]. Гистопатологическое повреждение легких, вызванное инфекцией COVID-19, было тщательно изучено в самой большой группе субъектов, описанной до сих пор, что подтвердило серьезные тромботические нарушения [59]. Результаты, полученные A. Sonzogni et al., убедительно подтверждают клинические данные о том, что печеночная недостаточность не является основной проблемой при ведении пациентов с COVID-19 [43, 60]. Все морфологические данные согласуются с сосудистым повреждением, вызванным нарушением кровотока, с образованием

поражений, аналогичных гистологической картине, наблюдаемой при гепатопульмональном синдроме и облитерирующей портальной венопатии [61, 62]. Более того, диффузная сеть синусоид с нарушением мембранного белка межклеточной адгезии CD34 дополнительно указывает на нарушение кровообращения в печени [63].

Предположительным физиопатологическим объяснением может быть усиление кровотока в печени, иногда связанное с сердечной недостаточностью, и/или тромботические явления в воротных и синусоидальных сосудах, которые изменяют внутрипеченочное кровообращение. Высокий уровень D-димера в крови, ранее описанный как фактор риска тяжести COVID-19 [18], был выявлен у большинства пациентов и поддерживает эту гипотезу наряду с гистологическими изменениями в легких пациентов, умерших от COVID-19-инфекции, у которых обнаруживается огромное количество тромбозов мелких ветвей легочных артерий [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гистологические данные подтверждают гипотезу о том, что нарушение процессов свертывания крови, нарушение кровообращения или повреждение эндотелия могут быть основными пусковыми механизмами в патогенезе поражения COVID-19 не только в печени, но, возможно, и в других паренхиматозных органах [43]. Необходимо ли для развития сосудистых тромбозов строго постоянное присутствие вируса SARS-CoV-2 в тканях, или эта реакция, направленная на эндотелий и стенки сосудов, вызвана вирусом, но впоследствии она становится самоподдерживающейся – чтобы выяснить эти механизмы, необходимы дальнейшие исследования.

Влияние пандемии COVID-19 на смертность, связанную с печенью, может быть огромным, хотя и скрытым, отсроченным и необъяснимым. Подобные выводы применимы ко многим другим медицинским специальностям и должны учитываться при составлении окончательной оценки пандемии COVID-19, политики, принятой для борьбы с ней, и уроков, которые необходимо извлечь для борьбы со следующей пандемией.



Поступила / Received 03.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.03.2021

Принята в печать / Accepted 31.03.2021

Список литературы / References

1. Xie M., Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus – An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis.* 2020;94: 119–124. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071.
2. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
3. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435.
4. Wiersinga WJ., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
5. Li H., Liu L., Zhang D., Xu J., Dai H., Tang N. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
6. Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R., Holt R.A., Brooks-Wilson A., Butterfield Y.S. et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science.* 2003;300(5624):1399–1404. doi: 10.1126/science.1085953.
7. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450–452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
8. De Wit E., Van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
9. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

10. 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.
11. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
12. Guan W., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Skok K., Stelzl E., Trauner M., Kessler H.H., Lax S.F. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch*. 2020;478(2):343–353. doi: 10.1007/s00428-020-02903-8.
14. Li R., Qiao S., Zhang G. Analysis of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) from different species sheds some light on cross-species receptor usage of a novel coronavirus 2019-nCoV. *J Infect*. 2020;80(4):469–496. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.013.
15. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
16. Turner A.J., Hiscox J.A., Hooper N.M. ACE2: From vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(6):291–294. doi: 10.1016/j.tips.2004.04.001.
17. Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(2):80. doi: 10.3390/tropicalmed5020080.
18. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
19. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
20. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):529–530. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
21. Boeckmans J., Rodrigues R.M., Demuyser T., Piérard D., Vanhaecke T., Rogiers V. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol*. 2020;94(4):1367–1369. doi: 10.1007/s00204-020-02734-1.
22. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):267–275. doi: 10.1111/apt.15813.
23. Kulkarni A.V., Kumar P., Tevethia H.V., Premkumar M., Arab J.P., Candia R. et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):548–599. doi: 10.1111/apt.15916.
24. Bertolini A., van de Peppel I.P., Bodewes F.A., Moshage H., Fantin A., Farinati F. et al. Abnormal liver function tests in COVID-19 patients: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology*. 2020;72(5):1864–1872. doi: 10.1002/hep.31480.
25. Wu J., Song S., Cao H.C., Li L.J. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2286–2293. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2286.
26. Yadav D.K., Singh A., Zhang Q., Bai X., Zhang W., Yadav R.K. et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(4):807–809. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322072.
27. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M. COVID-19 and Liver. *J Hepatol*. 2020;73(5):1231–1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
28. Wang Y., Liu S., Liu H., Li W., Lin F., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(4):807–816. *J Hepatol*. 2020;73(4):807–816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
29. Wang Y., Lu F., Zhao J. Reply to: Correspondence relating to “SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19”. *J Hepatol*. 2020;73(4):996–998. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.028.
30. Kucharski A.J., Russell T.W., Diamond C., Liu Y., Edmunds J., Funk S., Eggo R.M. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):553–558. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30144-4.
31. Kumar M.P., Mishra S., Jha D.K., Shukla J., Choudhury A., Mohindra R. et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020;14(5):711–722. doi: 10.1007/s12072-020-10071-9.
32. Paliogiannis P., Zinellu A. Bilirubin levels in patients with mild and severe Covid-19: A pooled analysis. *Liver Int*. 2020;40(7):1787–1788. doi: 10.1111/liv.14477.
33. Parasa S., Desai M., Thoguluva Chandrasekar V., Patel H.K., Kennedy K.F., Roesch T. et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011335. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11335.
34. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
35. Bernal-Monterde V., Casas-Deza D., Letona-Giménez L., de la Llama-Celis N., Calmarza P., Sierra-Gabarda O. et al. SARS-CoV-2 Infection Induces a Dual Response in Liver Function Tests: Association with Mortality during Hospitalization. *Biomedicines*. 2020;8(9):328. doi: 10.3390/biomedicines8090328.
36. Pascarella G., Strumia A., Pillegio C., Bruno F., oDel Buono R., Costa F. et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192–206. doi: 10.1111/joim.13091.
37. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
38. Liu W., Tao Z.W., Wang L., Yuan M.L., Liu K., Zhou L. et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1032–1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
39. Trevenzoli M., Guarnaccia A., Alberici I., Fassan M., Di Meco E., Farinati F., Cattelan A.M. SARS-CoV-2 and hepatitis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(3):473–475. doi: 10.15403/jgld-2747.
40. Gholizadeh P., Safari R., Marofi P., Zeinalzadeh E., Pagliano P., Ganbarov K. et al. Alteration of Liver Biomarkers in Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *J Inflamm Res*. 2020;13:285–292. doi: 10.2147/JIR.S257078.
41. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C. et al. Pulmonary arterial thrombosis in covid-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350–361. doi: 10.7326/M20-2566.
42. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451–453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
43. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M., Grazia Alessio M., Gianatti A., Licini L. et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int*. 2020;40(9):2110–2116. doi: 10.1111/liv.14601.
44. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
45. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., Portier I., Rowley J.W., Stubben C. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317–1329. doi: 10.1182/blood.2020007214.
46. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
47. Vinken M. COVID-19 and the liver: an adverse outcome pathway perspective. *Toxicology*. 2021;455:152765. doi: 10.1016/j.tox.2021.152765.
48. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
49. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., da Silva L.F.F., Malheiros D.M.A.C., de Oliveira E.P., Theodoro-Filho J. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020;77(2):186–197. doi: 10.1111/his.14160.
50. Mancia G., Rea F., Ludergrani M., Apolone G., Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431–2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
51. Chen L., Li X.J., Chen M.Q., Feng Y., Xiong C.L. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097–1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078.
52. van der Poll T., van de Veerdonk F.L., Scicluna B.P., Netea M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:407–420. doi: 10.1038/nri.201736.
53. von Bruhl M.L., Stark K., Steinhart A., Chandraratne S., Konrad I., Lorenz M. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–835. doi: 10.1084/jem.20112322.
54. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
55. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
56. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411–417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.

57. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020;40(6):1278–1281. doi: 10.1111/liv.14470.
58. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
59. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P. et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *Lancet Infect Dis*, accepted for publication. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135–1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
60. Saviano A., Wrensch F., Ghany M.G., Baumert T.F. Liver disease and COVID-19: from Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology.* 2020. doi: 10.1002/hep.31684.
61. Sempoux C., Bioulac-Sage P. Vascular liver lesions: contemporary views on long-recognized entities. *Virchows Arch.* 2018;473(1):1–2. doi: 10.1007/s00428-018-2328-y.
62. Guido M., Pizzi M., Sacerdoti D., Giacomelli L., Rugge M., Bolognesi M. Beyond scoring: a modern histological assessment of chronic hepatitis should include tissue angiogenesis. *Gut.* 2014;63(8):1366–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306658.
63. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Информация об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

Баранова Евгения Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 2; bevgn@rambler.ru

Карягина Мария Сергеевна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Кузбасского гепатологического центра, Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 2; doctorssmock@yandex.ru

Воросова Ольга Александровна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Кузбасского гепатологического центра, Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 2; elfi-007@yandex.ru

Краснов Константин Аркадиевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; директор Кузбасского гепатологического центра, Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 2; krasnov8k@rambler.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate training of doctors and nursing, Head of the Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

Evgeniya N. Baranova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, Bldg. 2, Nikolay Ostrovsky St., Kemerovo, 650000, Russia; bevgn@rambler.ru

Mariya S. Karyagina, Gastroenterologist, Gastroenterological Department, Kuzbass Hepatology Center, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, Bldg. 2, Nikolay Ostrovsky St., Kemerovo, 650000, Russia; doctorssmock@yandex.ru

Olga A. Vorosova, Gastroenterologist, Gastroenterological Department, Kuzbass Hepatology Center, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, Bldg. 2, Nikolay Ostrovsky St., Kemerovo, 650000, Russia; elfi-007@yandex.ru

Konstantin A. Krasnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; Director, Kuzbass Hepatology Center, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, Bldg. 2, Nikolay Ostrovsky St., Kemerovo, 650000, Russia; krasnov8k@rambler.ru

Трудности дифференциальной диагностики синдрома портальной гипертензии: клиническое наблюдение

Т.В. Пенкина¹, О.Е. Березутская¹, Д.Т. Дичева², Е.В. Парцвания-Виноградова^{2✉}, katrin3108@mail.ru, В.С. Ларина¹, Р.М. Умярова², Д.В. Борзова², Е.В. Ульянкина²

¹ Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации; 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

В статье анализируются трудности дифференциальной диагностики портальной гипертензии, рассматривается клинический случай, иллюстрирующий представленный теоретический материал. В представленном клиническом наблюдении у пациента заболевание манифестировало кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. В большинстве случаев синдром портальной гипертензии у практикующих клиницистов ассоциируется с циррозом печени, однако необходимо помнить также и о возможности развития подпеченочной портальной гипертензии, в частности, вследствие формирования тромбоза воротной вены. При наличии признаков портальной гипертензии необходимо уточнять уровень препятствия кровотоку, т. е. форму портальной гипертензии (подпеченочная, печеночная, надпеченочная). Нередко тромбозы воротной вены могут формироваться за счет недиагностированных заболеваний крови, протекающих без выраженной клинической симптоматики. Представленный клинический пример демонстрирует случай портальной гипертензии в исходе хронической формы миело-пролиферативного синдрома. Портальная кавернома является достаточно редкой и формируется за счет множественных небольших по диаметру венозных структур, которые постепенно замещают окклюзированный сосуд системой коллатералей проксимальнее и дистальнее участка тромбоза воротной вены. В формировании диагноза важную роль играют лучевые методы исследования, однако заключения должны рассматриваться только в комплексе с клинической картиной. Клинический случай интересен тем, что крупная кавернома воротной вены у пациента с подпеченочной портальной гипертензией, по данным магнитно-резонансной томографии, расценивалась как «солидное образование». Согласно литературным данным, кавернозная трансформация имеет внешнее сходство с опухолевым процессом, что расширяет круг дифференциальной диагностики и требует проведения онкопоиска.

Ключевые слова: синдром портальной гипертензии, тромбоз воротной вены, кавернома, хронические миело-пролиферативные заболевания, цирроз печени

Для цитирования: Пенкина Т.В., Березутская О.Е., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В., Ларина В.С., Умярова Р.М., Борзова Д.В., Ульянкина Е.В. Трудности дифференциальной диагностики синдрома портальной гипертензии: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2021;(5):92–101. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-92-101.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties of differential diagnosis of portal hypertension: case report

Tatyana V. Penkina¹, Olga E. Berezutskaya¹, Diana T. Dicheva², Ekaterina V. Partsvania-Vinogradova^{2✉}, katrin3108@mail.ru, Valerya S. Larina¹, Renata M. Umyarova², Darya V. Borzova², Elena V. Ulyankina²

¹ Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; 123060, 35, Narodnogo Opolcheniya St., Moscow, 123060, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

In the article we analysed the difficulties of differential diagnosis of portal hypertension, considers a clinical case that illustrates the presented theoretical material. In the presented clinical observation, the patient's disease was manifested by bleeding from the varicose veins of the esophagus. In most cases, portal hypertension syndrome in practicing clinicians is associated with liver cirrhosis, however, it is necessary to remember about the possibility of developing subhepatic portal hypertension, in particular as a result of the formation of portal vein thrombosis. If there are signs of portal hypertension, it is necessary to specify the level of obstruction to blood flow, that is, the form of portal hypertension (subhepatic, hepatic, suprahepatic). Often, portal vein thrombosis can be formed due to undiagnosed blood diseases that occur without any clinical symptoms. The provided clinical example demonstrates a case of portal hypertension in the outcome of a chronic form of myeloproliferative syndrome. Portal cavernoma is quite rare and it is formed due to multiple small-diameter venous structures that gradually replace the occluded vessel with a system of collaterals proximal and distal to the portal vein thrombosis site. In the formation of the diagnosis the main are radiation research methods, but the conclusions should be considered only in conjunction with the clinical evidence. The clinical case is interesting because a large cavernoma of the portal vein in a patient with subhepatic portal hypertension was regarded

as a «solid formation» according to magnetic resonance tomography. According to the literature data, cavernous transformation has an external similarity to the tumor process, which expands the range of differential diagnosis and requires the exclusion of oncological formations.

Keywords: portal hypertension, portal vein thrombosis, cavernoma, chronic myeloproliferative disease, liver cirrhosis

For citation: Penkina T.V., Berezutskaya O.E., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V., Larina V.S., Umyarova R.M., Borzova D.V., Ulyankina E.V. Difficulties of differential diagnosis of portal hypertension: case report. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):92–101. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-92-101.

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

ВВЕДЕНИЕ

Портальная гипертензия – это повышение давления в бассейне воротной вены, обусловленное нарушением кровотока различной локализации и причины [1]. У практикующего доктора понятие «портальная гипертензия» в основном ассоциируется с хроническим заболеванием печени на этапе цирроза [1]. Кроме наиболее часто встречающейся печеночной формы портальной гипертензии, имеет место постпеченочная (надпеченочная) и предпеченочная (подпеченочная) портальная гипертензия [2]. В первом случае препятствие кровотоку располагается вне органа в печеночных венах или в нижней полой вене выше места впадения в нее печеночных вен [2]. Предпеченочная портальная гипертензия обусловлена обструкцией воротной вены или ее крупных стволов [3].

Наиболее частой причиной подпеченочной портальной гипертензии является тромбоз воротной вены (ТВВ) [4]. Частота ТВВ среди пациентов без цирроза печени в развитых странах от 5 до 10% пациентов с портальной гипертензией [5]. Обструкция воротной вены возможна на любом участке, в т. ч. с переходом на селезеночную и верхнюю брыжеечную вены. Помимо тромбоза, возможна инвазия или сдавления опухолью различного происхождения [6]. При инвазии опухоли тромбоз воротной и/или селезеночной вен может развиваться дополнительно (наиболее часто при гепатоцеллюлярной карциноме, раке поджелудочной железы, холангиокарциноме) [6]. В табл. 1 представлены причины развития тромбоза воротной вены [7].

Воротная вена – это основной сосуд печени; в норме в печень через воротную вену поступает $\frac{3}{4}$ от всего кровотока [8]. В нее поступает кровь от всей внутрибрюшной части желудочно-кишечного тракта, селезенки, поджелудочной железы и желчного пузыря [8]. Портальная вена формируется позади шейки поджелудочной железы от слияния селезеночной вены, которая получает кровь от желудка, поджелудочной железы, селезенки, и верхней брыжеечной вены, идущей от тонкой кишки, восходящей и поперечной ободочной кишки [8]. Также к ней присоединяются верхняя поджелудочно-двенадцатиперстная, левая желудочная (коронарная) и пузырьные вены [8]. С селезеночной веной соединяется нижняя брыжеечная вена, возвращающая кровь от верхней и нижней части

левой половины ободочной кишки и верхних прямокишечных вен [8]. Также притоками селезеночной вены являются короткие желудочные, панкреатические, левая желудочно-сальниковая и нижняя брыжеечная вены [8]. Пузырная вена впадает в правую ветвь воротной вены [8]. В дополнение к основной воротной вене и ее ветвям к печени идут другие вены из системы висцерального кровообращения, околобилиарной венозной системы [8]. Это высоковариабельное сплетение включает несколько вен, отходящих от поджелудочно-двенадцатиперстной или пилорических вен, которое впадает в воротную вену или непосредственно в нижнюю поверхность IV сегмента печени (рис. 1) [8, 9].

Обструкция воротной вены приводит к росту венозного портального давления, что способствует расширению коллатеральных венозных сосудов (варикозу), асциту, спленомегалии с признаками гиперспленизма, портальной гипертензивной энтеропатии [10]. Спленомегалия объясняется следующими факторами: нарушением венозного оттока в сторону печени на фоне постоянного поступления крови из брыжеечных вен при сохраненном артериальном притоке, приводит к переполнению селезенки кровью; отсутствием клапанов в венах портальной системы, в т. ч. селезеночной вены, что создает условия для распространения повышенного венозного давления из селе-

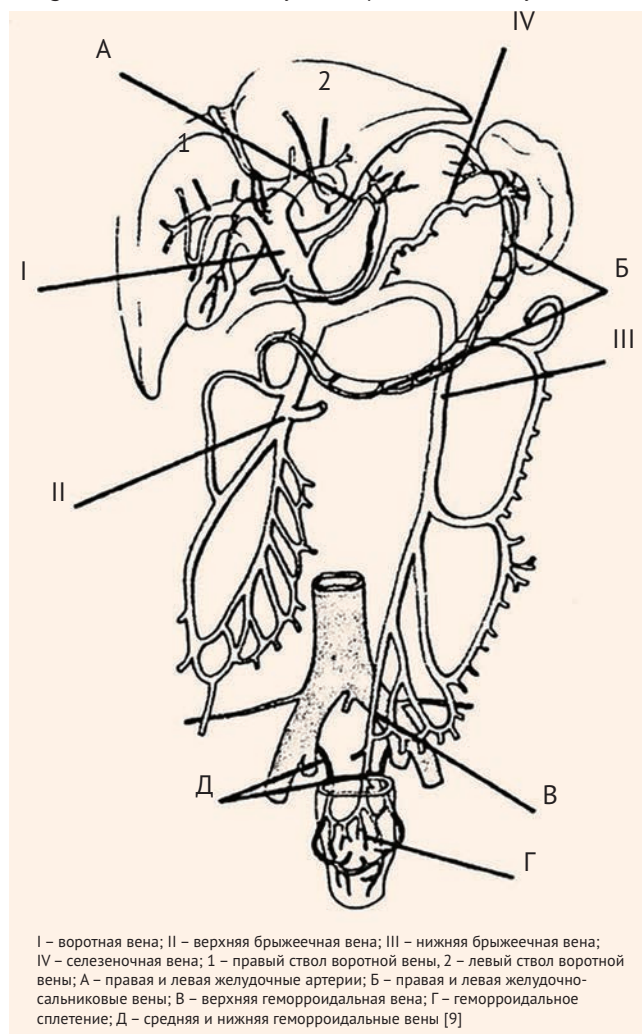
● **Таблица 1.** Причины развития тромбоза воротной вены [7]

● **Table 1.** Causes of portal vein thrombosis [7]

Локальные факторы	Системные факторы
Цирроз печени Опухоли печени и желчных путей Внутрибрюшные инфекции/воспалительные заболевания: • панкреатит • холецистит • дивертикулит • аппендицит • воспалительные заболевания кишечника • омфалит Ятрогенные повреждения воротной вены: • спленэктомия • хирургические вмешательства на органах брюшной полости • катетеризация пупочной вены	Врожденные: • мутация V фактора Лейдена • мутация гена протромбина • дефицит протеина С • дефицит протеина S • дефицит антитромбина Приобретенные: • миелопролиферативные заболевания • антифосфолипидный синдром • пароксизмальная ночная гемоглобинурия • гипергомоцистеинемия • прием оральных контрацептивов • беременность • злокачественные опухоли

● **Рисунок 1.** Нормальная анатомия портально-венозной системы

● **Figure 1.** Normal anatomy of the portal venous system



зеночной вены во внутриорганный венозный систему с увеличением размеров селезенки [10]. Спленомегалия может проявляться синдромом гиперспленизма с тромбоцитопенией, т. к. в увеличенной селезенке наблюдается секвестрация тромбоцитов [10].

При подпеченочной портальной гипертензии гидростатическое давление в кишечных и мезентериальных

капиллярах повышается, что приводит к пропотеванию жидкости и развитию асцита [11].

Увеличенное давление в воротной вене ведет к поражению органов, от которых осуществляется отток венозной крови, а также к образованию портокавальных анастомозов, по которым отток венозной крови от органов брюшной полости осуществляется в обход печени (табл. 2) [12]. Формирование портосистемных коллатералей обусловлено повышением градиента давлений между портальным и кавальным сосудистыми бассейнами, в развитии которых в значительной мере задействована NO-зависимая дилатация предшествующих коллатералей и образование новых сосудов [11]. За счет развития коллатералей по мере снижения венозного давления портальная гипертензия поддерживается гипердинамическим типом кровообращения со свойственными ему низким общим периферическим сосудистым сопротивлением и высоким сердечным выбросом [11].

Острый тромбоз воротной вены имеет манифестную картину. Клиническими признаками в этом случае являются боль в животе, нарушение стула, невыраженный асцит (при отсутствии сопутствующего цирроза печени). Боль в животе и нарушение стула обусловлены ишемией кишечника, т. к. нарушение оттока из мезентериальных вен при неразвитых коллатералях сопровождается рефлекторным сужением и окклюзией артерии [13]. Диагноз устанавливают на основании инструментальных данных по оценке кровотока в воротной вене (комплексная эхография), КТ – ангиография брюшной полости [14].

Чаще у пациентов имеет место хронический тромбоз воротной вены, характеризующийся постепенной окклюзией ствола портальной вены и формированием коллатеральных сосудов, которые создают шунт, минуя препятствие току крови [14]. По мере прогрессирования портальной гипертензии формируются порто-системные коллатерали, спленомегалия [14]. Клинические проявления могут длительное время отсутствовать [14]. Наиболее часто первым проявлением оказывается кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода или желудка [14]. Селезенка бывает увеличена во всех случаях [14]. Печень имеет нормальные размеры и консистенцию при пальпации [14]. Признаки гепатоцеллюлярного поражения, например желтуха, отсутствуют [14]. При подозрении

● **Таблица 2.** Классификация портокавальных шунтов [11]

● **Table 2.** Classification of portocaval shunts [11]

Ia группа	Iб группа	II группа	III группа	IV группа
В области н/3 пищевода и кардиального отдела желудка, где коллатеральный путь проходит от левой желудочной вены и коротких вен желудка из бассейна воротной вены к непарной, полунепарной, пищеводно-диафрагмальной и межреберным венам, относящимся к системному бассейну. Этот путь приводит к формированию варикозов в подслизистом слое пищевода и дна желудка	В области прямой кишки, где верхняя прямокишечная вена из портального бассейна анастомозирует со средней и нижней геморроидальными венами, несущими кровь во внутреннюю подвздошную из системы нижней полой вены. Проявляются ректальными вариксами	В области серповидной связки печени через околопупочные вены (v.v. paraumbilicales), сохранившиеся как реликт чреспупочного кровообращения плода	В тех местах, где абдоминальные органы контактируют с забрюшинным пространством или приращены к брюшной стенке. Эти пути обходного кровотока находятся в местах сращения печени с диафрагмой, в селезеночно-почечной связке и сальнике. Включают поясничные вены, а также венозные сосуды, новообразованные в рубцах от предшествующих операций, а иногда даже в области кишечных стом	Там, где портальная венозная кровь попадает в левую почечную вену. Это может быть результатом функционирования как прямого спленоренального соустья, так и через диафрагмальные, поджелудочные, левые надпочечниковые или желудочные вены

на портальную гипертензию и/или тромбоз воротной вены скрининговым исследованием является УЗИ брюшной полости с доплерографией сосудов портальной системы. Оцениваются размеры печени, селезенки, проходимость и гемодинамические показатели (диаметр, линейная скорость и направление кровотока) воротной, селезеночной, верхне-брыжеечной вен, наличие дополнительных сосудистых структур венозного характера с реканализацией пупочной вены (вариксы), асцит. При невозможности визуализации воротной вены при ультразвуковом исследовании показана КТ брюшной полости с болюсным контрастированием. При хроническом тромбозе воротной вены часто встречается портальная холангиопатия (портальная билиопатия), которая возникает из-за сжатия крупных желчных протоков венозными коллатеральями. Для уточнения состояния билиарного дерева проводится МРТ органов брюшной полости и МР-холангиография [15].

Множественные небольшие по диаметру венозные структуры, которые постепенно образуются вокруг тромбированной воротной вены, замещают окклюзированный сосуд системой коллатеральных сосудов проксимальнее и дистальнее участка ТВВ с формированием портальной каверномы [16]. Сама тромбированная воротная вена фибрируется и становится недоступна для визуализации [16, 17]. Кавернома и отсутствие ствола портальной вены являются типичными признаками длительно существующего ТВВ [16, 18]. Эта зона кавернозной трансформации частично компенсирует недостаток кровообращения в воротной вене [16, 19]. Кавернозная трансформация имеет внешнее сходство с опухолевым процессом, поэтому и называют ее кавермой (*рис. 2*) [16]. Она может быть различных форм и размеров [16, 20].

Клиническими признаками портальной гипертензии являются спленомегалия, асцит, варикозно расширенные вены пищевода и желудка [17]. При выявлении любого из этих симптомов следует обсуждать портальную гипертензию. Диагноз может быть поставлен, если у пациента с известным фактором риска наблюдаются клинические проявления портальной гипертензии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной Л., 31 год, поступил в январе 2021 г. с жалобами на одышку, головокружения, боли в правом подреберье, возникающие при физических нагрузках, общую слабость. Считает себя больным в течение года, когда впервые отметил появление общей слабости, обморочного состояния, появилась рвота типа «кофейной гущи» (боли в животе не беспокоили). По этому поводу в январе находился на лечении в хирургическом отделении стационара, где при обследовании при ЭГДС были впервые выявлены признаки варикозного расширения вен пищевода 3-й

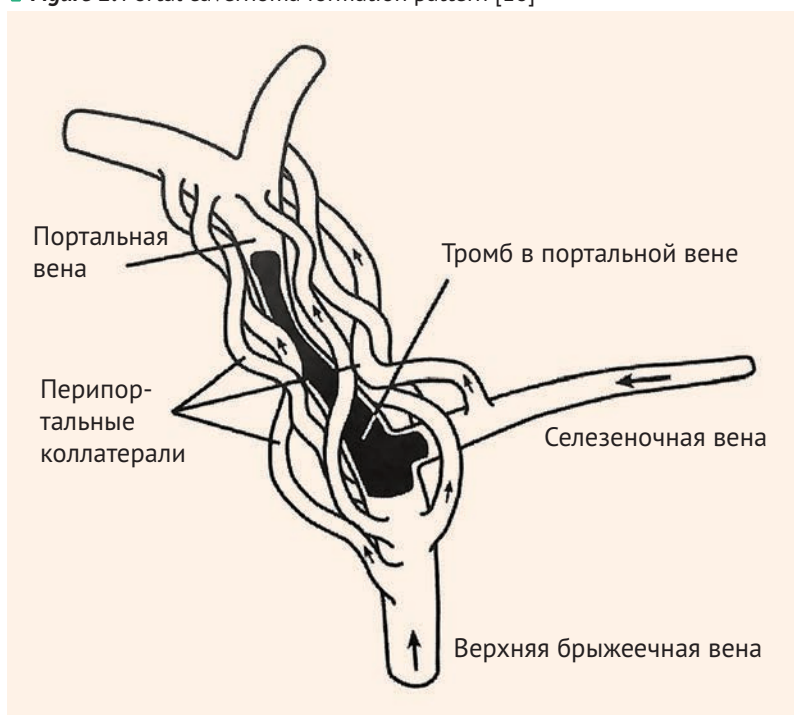
степени. Пациенту был выставлен предварительный диагноз «Цирроз печени неуточненной этиологии». От января 2020 г. – ОАК: гемоглобин 91 г/л (норма 120–170), эритроциты $3,61 \times 10^{12}/л$ (норма 3,9–5,3), лейкоциты $10,73 \times 10^9/л$ (норма 4,0–9,0), тромбоциты $862 \times 10^9/л$ (норма 150–380). Онкомаркеры: СА19-9–12,72 Е/мл (норма до 37,0), СЕА (РЭА) – 0,613 нг/мл (норма до 5,0), АФП – 1,54 МЕ/мл (норма до 6,6). Анализ крови на аутоиммунные заболевания: антитела к бета2-гликопротеину (IgA, M, G) – 3,1 Ед/мл; антитела к фосфолипидам IgG < 0,5 Ед/л; антитела к фосфолипидам IgM – 0,6 Ед/мл; антитела к кардиолипину (IgA, M, G) – 2,4 Ед/мл; волчаночный антикоагулянт 0,94 у.е.

В анализах крови отмечалась постгеморрагическая анемия, выраженный тромбоцитоз, лейкоцитоз без нарушения функции печени.

При УЗИ ОБП визуализировались признаки тромбоза портальной, верхней брыжеечной и селезеночной вен (неизвестных сроков давности, с формированием коллатерального кровотока), подпеченочной портальной гипертензии, диффузных изменений печени, поджелудочной железы, гепатоспленомегалии, деформация желчного пузыря с наличием осадка в желчном пузыре. По данным КТ ОБП от января 2020 г.: КТ-картина мягкой структуры в области ворот печени (размером 57 мм), признаки тромбоза воротной, селезеночной, верхней брыжеечной вен неизвестных сроков давности, гепатоспленомегалия, сформированные венозные коллатерали, портальная гипертензия.

С целью верификации образования в воротах печени 23.01.2020 г. проведена диагностическая лапароскопия – печень обычных размеров, цвета и консистенции, передняя стенка желудка, доступные к осмотру участки тонкой

● **Рисунок 2.** Схема формирования портальной каверномы [16]
● **Figure 2.** Portal cavernoma formation pattern [16]



и толстой кишки не изменены. Желчный пузырь не увеличен, в области шейки фиксирован прядью сальника с варикозно измененными венами. В проекции печеночно-двенадцатиперстной связки выполнено интраоперационное УЗИ: опухоли не выявлено. Взята биопсия лимфоузла печеночно-двенадцатиперстной связки – по данным биопсии опухолевого роста не обнаружено.

Пациент консультирован гематологом, по рекомендации которого для исключения хронического миело-пролиферативного заболевания (ХМПЗ) выполнен анализ крови на JAK2-киназу. Анализ крови на определение мутации гена: ДНК-диагностика мутации гена JAK2: V617F- маркеры ХМПЗ – положительный; определение делеций в 12-м экзоне гена JAK2-киназа – отрицательный; определение мутации в гене MPL-1, приводящем к замене в 515-м положении белка MPL, – отрицательный. Мутации 9-го экзона гена CALR (кальретикулин) не обнаружены. Пациент выписан с диагнозом «Тромбоз воротной, селезеночной и верхней брыжеечной вен. Внепеченочная портальная гипертензия. Лимфоаденопатия печеночно-двенадцатиперстной связки. Гепатоспленомегалия. Варикозно расширенные вены пищевода 3-й степени. Состоявшееся кровотечение из расширенных вен пищевода от 09.01.2020 г. Асцит. Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести».

В дальнейшем наблюдался амбулаторно хирургом, гастроэнтерологом поликлиники, при обследовании в динамике в ОАК сохраняется тромбоцитоз (максимально до $1\,200 \times 10^9/\text{л}$), снижение гемоглобина (до 90 г/л).

С декабря 2020 г. стали беспокоить тянущие боли в правом подреберье на высоте физической нагрузки, общая слабость. С января 2021 г. присоединилось головокружение при физической нагрузке, усилилась общая слабость. При амбулаторно выполненном УЗИ ОБП – спленомегалия, объемное образование в воротах печени, выраженные диффузные изменения поджелудочной железы с формированием коллатералей в области головки. Пациент госпитализирован с диагнозом «Тромбоз воротной, селезеночной, верхней брыжеечной вен. Образование в области ворот печени». На этапе приемного отделения пациент консультирован хирургом, терапевтом. Пациент госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение.

Состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Вес 84 кг, рост 184 см. ИМТ 24,81. Катаральных явлений нет. Склеры обычной окраски. Кожа и видимые слизистые физиологической окраски и влажности. На коже живота в области эпигастрии и правой подвздошной области белесоватые послеоперационные рубцы без признаков воспаления. Периферических отеков нет. ЧД – 16 в минуту. Перкуторный звук ясный легочный. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца звучные, ритм правильный, ЧСС 72 в минуту, АД 130/90 мм рт. ст. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот

не вздут, без признаков асцита; при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги, край ровный, закруглен, эластичной консистенции, безболезненный при пальпации. Селезенка выступает на 3 см ниже края реберной дуги. Стул регулярный, оформленный, обычного цвета, без патологических макропримесей.

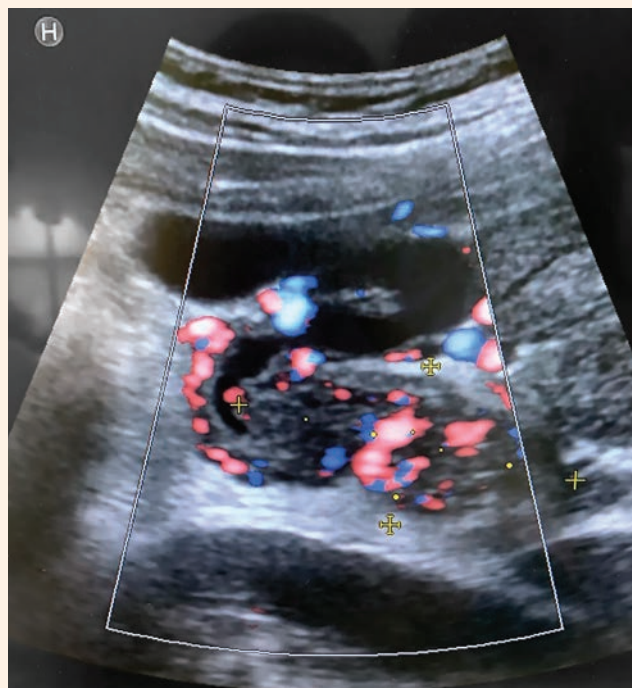
В клиническом анализе крови – лейкоциты $11,8 \times 10^9/\text{л}$ (норма 4,0–9,0), эритроциты $6,33 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма 3,9–5,3), гемоглобин 114 г/л (норма 120–170), гематокрит 39,8% (норма 36–48), тромбоциты $533 \times 10^9/\text{л}$ (норма 150–380), лимфоциты 14,3% (норма 18–42), нейтрофилы 74,0% (норма 40–74). В биохимическом анализе крови – прямой билирубин 4,76 мкмоль/л (норма 0–3,4) при нормальном уровне общего билирубина; АСТ 48,2 Ед/л (норма 10–34), АЛТ 63,6 Ед/л (норма 10–49), сывороточное железо 5,1 ммоль/л (норма 6,3–30,1), НТЖ 7,2% (норма 15–55), ферритин 3,2 нг/мл (норма 20–250), креатинин 85,5 мкмоль/л (норма 40–115), альбумин 46,6 г/л (норма 32–48), СРБ 0,514 мг/л (норма до 3). Коагулограмма: ПТИ – 58–55 (норма 70–130%), МНО – 1,3–1,3. Анализ крови на онкомаркеры: СА19-9: <2,50 Е/мл (N до 37), СЕА: 1,04 нг/мл (N до 5,00), альфа-фетопротеин: 1,13 МЕ/мл (N до 6,6). HBsAg, антиHCV – отрицательно.

ЭГДС: ЭГДС: в с/3 и н/3 пищевода сохраняются стволы ВРВ, не спадающиеся при инсuffляции воздуха, перекрывающие просвет на $\frac{1}{4}$; слизистая над венами истончена, синюшная с множественными красными маркерами (ВРВП 3 ст. по Raquet). Розетка кардии смыкается не полностью, в субкардии единичные вариксы.

УЗИ ОБП: эхо-признаки диффузных изменений неувеличенной печени, поджелудочной железы, измененных сосудов головки поджелудочной железы, деформации желчного пузыря, варикозно измененных стенок желчного пузыря, кавернозной трансформации воротной вены (в области ворот печени определяется изоэхогенное образование вытянутой формы, размерами до 6,0–7,0 x 2,4 см, с линейным просветом до 0,3 см, при ЦДК – стенки образования с выраженным кровотоком), спленомегалии ($S = 133,8 \text{ см}^2$, размер 18,2 x 8,7 см) (рис. 3).

При УЗДГ-исследовании портальной системы выявляются признаки портальной гипертензии вследствие ранее перенесенного, отсроченного по времени (хронического) тромбоза портальной вены с переходом на дистальный отдел просвета селезеночной вены. В текущем исследовании в просвете дистального отдела селезеночной вены пристеночно и внутрипросветно выявляются не полностью реканализованные тромботические массы, которые также лоцируются в проекции просвета внепеченочной части портальной вены. Соответственно, на этом фоне определяются признаки спленомегалии и выраженные признаки варикозной трансформации портокавальных анастомозов в проекции малого сальника, в спленоренальной области. Также отмечаются варикозно расширенные паренхиматозные венозные «ветки» в проекции ткани поджелудочной железы и в проекции преимущественно левой доли печени (портальные тракты).

● **Рисунок 3.** Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости
 ● **Figure 3.** Ultrasound imaging of the abdomen



Портальная вена, внепеченочная ее часть (как было отмечено выше), над уровнем конfluence имеет признаки полной окклюзии, где ее диаметр не превышает 6,0 мм. Выше в проекции внутривенной части портальной вены правой доли печени, воротах печени и портальная вена не проходима, возможно, фиброзирована, ее диаметр составляет не более 4,2–3,8 мм; в проекции внутривенной части левой доли печени портальная вена не определяется; круглая связка печени (пупочная вена) не реканализована. Над воротами печени лоцируется вытянутой формы структура, протяженностью и толщиной 7,2 x 2,8 см. Данная структура является т. н. портальной каверномой за счет формирования множественных мелких капиллярных шунтов (портальных и портальных), вероятно, по ходу желчно-пузырной вены, где начало данной каверномы исходит начиная от шейки желчного пузыря, перивезикально; стенки в проекции шейки желчного пузыря и пузырного протока утолщены до 6,9 мм. Данная кавернома муфтообразно охватывает извитой пузырный проток, с возможным переходом данной портальной каверномы на общий печеночный проток. Соответственно, портальная кавернома представлена солидным компонентом с множественными венозными расширенными шунтами, в центре которой прослеживается линейной формы трубчатая анэхогенная структура диаметром 3,5 мм (фрагмент пузырного протока? фрагмент общего печеночного протока?). Холедох в проекции ворот печени диаметром не более 2,3–3,5 мм; в проекции супрадуоденальной области – диаметром 4,0–6,2 мм; интрапанкреатическая часть холедоха – до 3,8 мм. Собственная печеночная артерия извита, дилатирована. Желчный

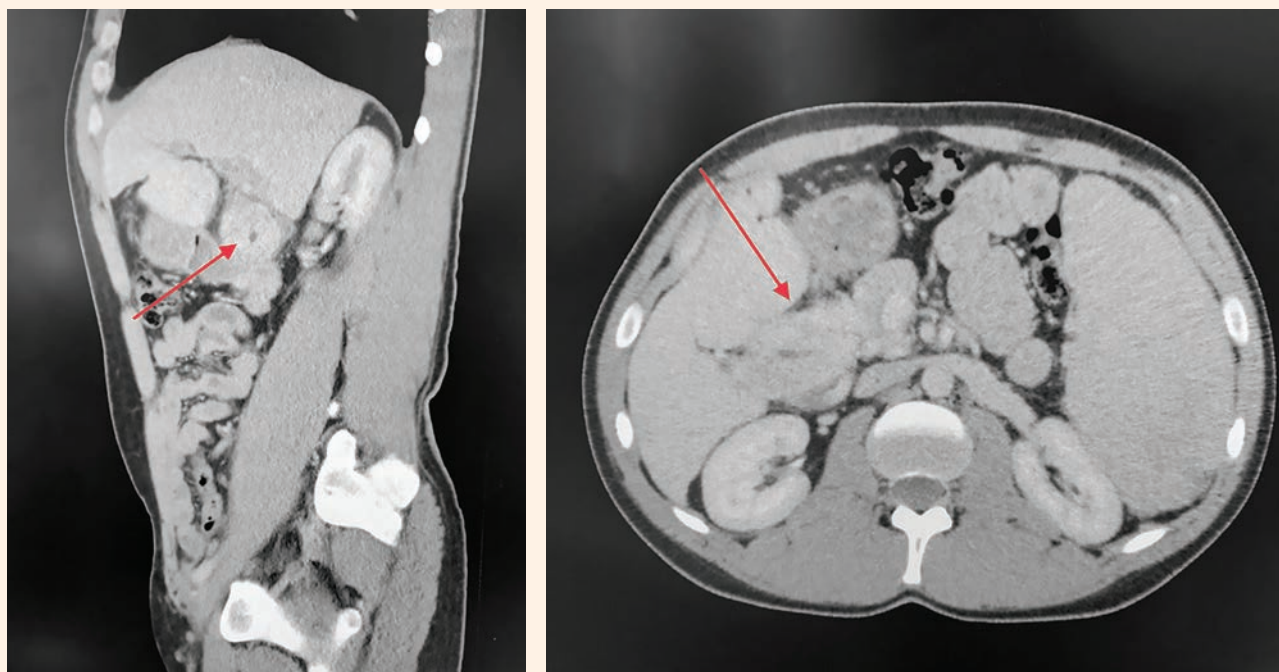
пузырь: увеличен в длину до 11,9 x 2,2 см, с выраженной деформацией (по типу S-образной формы) с утолщенными стенками (до 6,9 мм) в проекции, начиная от уровня кармана Гартмана, за счет формирования портальных/кавальных анастомозов, с визуализацией извитого пузырного протока. Содержимое желчного пузыря анэхогенное.

КТ органов брюшной полости с болюсным усилением, забрюшинного пространства и малого таза: КТ-картина мягкой структуры в области ворот печени (увеличение размеров в динамике с 57 до 74 мм), признаки тромбоза воротной, селезеночной, верхней брыжеечной вены неизвестных сроков давности, гепатоспленомегалия, сформированные венозные коллатерали, внепеченочная портальная гипертензия (рис. 4).

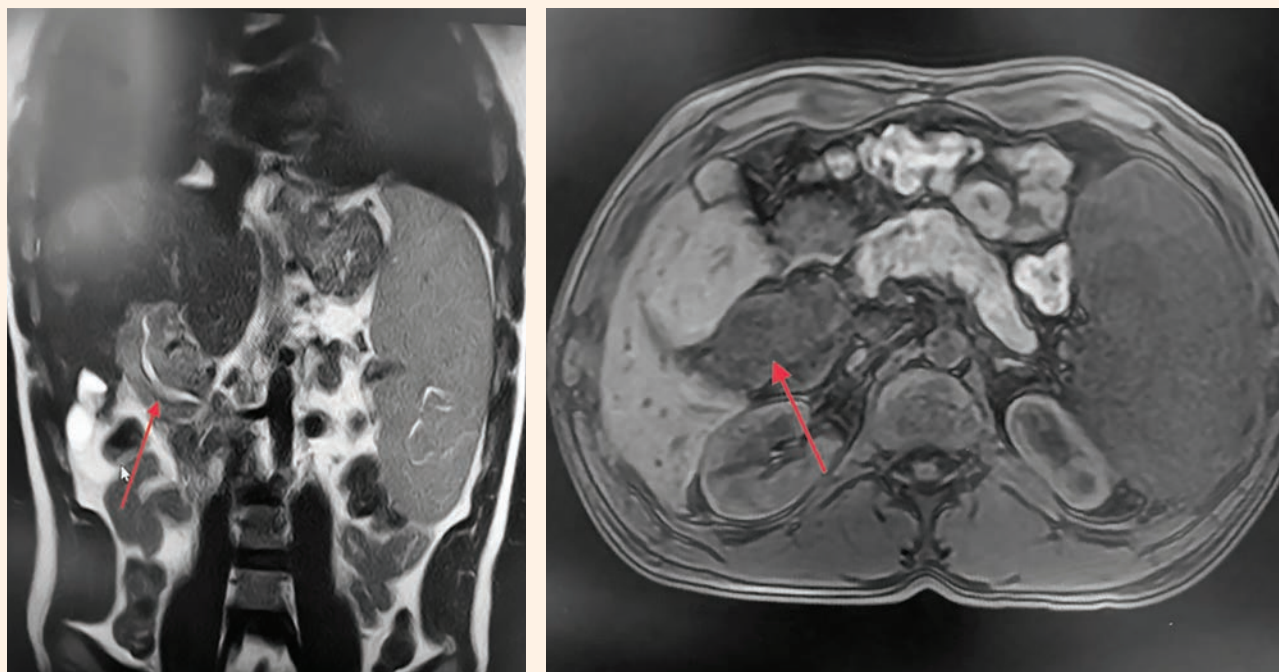
МРТ органов брюшной полости (болюс): МР-признаки солидного образования по ходу желчевыводящих протоков (опухоль Клатскина?), увеличение размеров по сравнению с МРТ от 17.01.2020 г. Признаков билиарной гипертензии нет. Портальная гипертензия. Тромбоз воротной вены. Спленомегалия (рис. 5).

Таким образом, выявленное при инструментальных методах исследования солидное образование по ходу желчевыводящих протоков, подозрительное на опухоль Клатскина, представлялось маловероятным, т. к. при обследовании пациента не выявлялись расширения вышележащих отделов билиарного тракта. Злокачественные опухоли желчевыводящих протоков, как правило, характеризуются активно прогрессирующим течением, развитием желтухи, что отсутствует у данного пациента. Образование в области ворот печени впервые было диагностировано год назад в январе 2020 г. Вышеприведенные данные,

- **Рисунок 4.** Компьютерная томография органов брюшной полости (болюс), забрюшинного пространства и малого таза
- **Figure 4.** Computed tomography of the abdomen (bolus), retroperitoneum and small pelvis



- **Рисунок 5.** Магнитно-резонансная томография брюшной полости (болюс)
- **Figure 5.** Magnetic resonance imaging of the abdomen (bolus)



а также указание на портальную гипертензию позволили предполагать, что образование в области ворот печени носит сосудистый характер, а увеличение его размеров связано с прогрессированием подпеченочной портальной гипертензии, подтверждением чего является увеличение размеров селезенки за прошедший год (в 2020 г. – 185 x 118 x 66 мм, в 2021 г. – 193 x 142 x 80 мм). Объемное

образование в воротах печени расценено как кавернома портальной вены.

Пациент был повторно консультирован гематологом на предмет миелопролиферативного заболевания, в пользу которого свидетельствовал значительный тромбоцитоз периферической крови, несмотря на выраженную спленомегалию.

Исследование стерального пунктата: наблюдается значительная гиперплазия мегакариоцитарного ростка. При осмотре препаратов обнаружены мегакариоциты в большом количестве с активной отшнуровкой тромбоцитов. Отмечается наличие гигантских форм мегакариоцитов и микроформ. Гистологическое исследование стерального пунктата: морфологическая картина характеризует ХМПЗ – истинную полицитемию.

Пациент был консультирован в отделении портальной гипертензии РНЦХ им. академика Б.В. Петровского (18.02.2021 г.) профессором Е.А. Киценко. На основании данных анамнеза, клинической картины, результатов обследования у больного имеется хроническое миелопролиферативное заболевание, истинная полицитемия, осложненная тромбозом сосудов портальной системы с образованием каверномы и внепеченочной портальной гипертензии с рецидивирующим кровотечением из варикозно расширенных вен желудка и пищевода. Диагноз выставлен впервые. Рекомендована коррекция основного заболевания гематологом. Консервативное и эндоскопическое лечение в настоящее время только по жизненным показаниям.

В ходе проведенного обследования данных за онкологический процесс в гепатобилиарной зоне не получено. Выраженная спленомегалия, возникающая вследствие подпеченочной портальной гипертензии, не сопровождалась явлениями гиперспленизма, т. к. у пациента имеет место истинная полицитемия.

Диагноз при выписке «Основной: тромбоз воротной, селезеночной и верхней брыжеечной вен неизвестных сроков давности. Внепеченочная портальная гипертензия (спленомегалия, ВРВП 3-й степени, портосистемные множественные коллатерали), кровотечение из ВРВП от 01.2020 г. Кавернома в проекции воротной вены. Портальная билиопатия. Хроническая гипохромная анемия легкой степени. Фон: истинная полицитемия».

ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо лечения основной причины портальной гипертензии (полицитемия у нашего больного), пациенты нуждаются в лечении осложнений портальной гипертензии. При ВРВП – неселективные бета-блокаторы и эндоскопические вмешательства на варикозно расширенных венах для предотвращения повторного кровотечения [11].

Согласно статистическим данным, в развитых странах более 90% случаев портальной гипертензии ассоциировано с циррозом печени [17–19]. По этой причине практикующими клиницистами при выявлении портальной гипертензии часто ошибочно диагностируется цирроз печени без глубокого изучения этиологических причин развития этого заболевания у конкретного пациента. При наличии признаков портальной гипертензии следует провести обследование на предмет сохранности синтетической функции печени (альбумин, протромбин, холинэстераза сыворотки крови), оценить цитолитический и холестатический варианты нарушения печени. Степень фибро-

за печени при наличии признаков хронического диффузного заболевания печени в настоящее время можно оценить с помощью нескольких методов (эластометрия, Фибромакс, индекс FIB4), что позволит уточнить диагноз цирроза печени и тем самым дифференцировать уровень портальной гипертензии [19].

Подпеченочная портальная гипертензия часто развивается вследствие ТВВ. У взрослых до 70% случаев тромбоза обусловлено тромбофилическими синдромами, как врожденными, так и приобретенными, чаще на фоне хронических форм миелопролиферативного синдрома [16]. Небольшая доля приходится на формирование тромбоза вследствие развития сепсиса, травмы живота, хирургического вмешательства в брюшной полости. Примерно в 30% случаев диагностируется идиопатический тромбоз воротной вены, т. к. причины развития тромбоза остаются неустановленными [17].

В представленном клиническом примере у пациента заболевание дебютировало кровотечением из ВРВП, что позволило предположить цирроз печени, однако данный диагноз при более глубоком обследовании не получил подтверждения. ТВВ, приведший к формированию подпеченочной портальной гипертензии, был обусловлен у данного пациента хронической формой миелопролиферативного синдрома.

В формировании диагноза важную роль играют лучевые методы обследования, однако заключения должны рассматриваться только в комплексе с клинической картиной. У нашего пациента данные МРТ от 2020 г. трактовались в пользу опухолевого поражения желчевыводящих путей как причины подпеченочной портальной гипертензии, что, вероятно, было проявлением портальной холангиопатии. При анализе медицинской документации от 01.2020 г. и данных, полученных при настоящей госпитализации, не отмечено выраженной отрицательной динамики, что нехарактерно для злокачественных образований брюшной полости в целом и области ворот печени в частности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует случай подпеченочной портальной гипертензии с ее осложнениями при хроническом тромбозе воротной вены. Причинным фактором явилось недиагностированное ранее миелопролиферативное заболевание. Также представленный клинический случай интересен тем, что крупная портальная кавернома, образовавшаяся вокруг закупоренной воротной вены, при инструментальных методах обследования расценивалась как солидное образование, требующее проведение онкопоиска. Каверному воротной вены при подпеченочной портальной гипертензии следует включать в перечень дифференциального диагноза при объемных образованиях в воротах печени.



Поступила / Received 15.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2021
Принята в печать / Accepted 30.03.2021

Список литературы

1. Wang J.T., Zhao H.Y., Liu Y.L. Portal vein thrombosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(4):515–518. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16286254/>.
2. Lebre D., Bataile C., Bereoff E., Valla D. Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction. *Hepatology.* 1983;3(4):550–553. doi: 10.1002/hep.1840030412.
3. Henderson J.M., Gilmore G.T., Mackay G.J., Galloway J.R., Dodson T.F., Kutner M.H. Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic flows. *Hepatology.* 1992;16(3):715–718. doi: 10.1002/hep.1840160316.
4. Ивашкина В.Т., Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Маевская М.В. (ред.). *Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 592 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2018/12/Q0120109.pdf>.
5. Berzigotti A., Seijo S., Reverter E., Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(2):141–155. doi: 10.1586/egh.12.83.
6. Condat B., Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(9):505–515. doi: 10.1038/ncpgasthep0577.
7. Маев И.В., Павлов Ч.С., Дичева Д.Т., Пенкина Т.В., Андреев Д.Н. Портальная гипертензия как клиническое проявление поражения печени при саркоидозе. *Клиническая медицина.* 2012;90(11):64–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18756987>.
8. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей В.С. *Введение в гепатологию.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 704 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_2770/Bolezni_pecheni_po_Shiffu_Vvedenie_v_gepatologiyu-Shiff_YuR_Sorrel_MF_Ivashkin_VT_Bueverov_AO-2011-djvu.
9. Труфанов Г.Е. (ред.). *Лучевая диагностика (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ) заболеваний печени.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 264 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970407424.html>.
10. Кешав С. *Наглядная гастроэнтерология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 135 с. Режим доступа: [https://stom.krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=elib&cat=catalog&res_id=18355](https://stom.krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=18355).
11. Хоронько Ю.В. (ред.). *Энцефалопатия при портальной гипертензии и после портосистемных шунтирующих вмешательств.* Ростов н/Д: РостГМУ; 2020. 188 с.
12. Зилбернагл С., Ланг Ф. *Клиническая патофизиология: атлас.* М.: Практическая медицина; 2018. 448 с.
13. Dutta A.K., Chacko A., George B., Joseph J.A., Nair S.C., Mathews V. Risk factors of thrombosis in abdominal veins. *World J Gastroenterol.* 2008;14(28):4518–4522. doi: 10.3748/wjg.14.4518.
14. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболелания печени и желчных протоков.* Пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР Медиа; 1999. 864 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/sherlok-sh-duli-dzh-zabolevaniya-pecheni-i-zhelchnyh-putey_7c6cecf1a5.html.
15. Leung J.C., Loong T.C., Pang J., Wei J.L., Wong V.W. Invasive and non-invasive assessment of portal hypertension. *Hepatol Int.* 2018;12(1 Suppl):44–55. doi: 10.1007/s12072-017-9795-0.
16. Бурневич Э.З. Тромбоз портальной вены. *Гепатологический форум.* 2011;(1):11–25.
17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения.* М.; 2019. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39551525>.
18. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2014;86(4):108–116. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
19. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Диагностическая точность предиктивных индексов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):24–28. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000261.
20. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени.* М.; 2017. 64 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/52977167-l-v-maev-d-n-andreev-d-t-dicheva-e-i-kuznecova-nealkogolnaya-zhirovaya-bolezn-pecheni-posobie-dlya-vrachey.html>.

References

1. Wang J.T., Zhao H.Y., Liu Y.L. Portal vein thrombosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(4):515–518. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16286254/>.
2. Lebre D., Bataile C., Bereoff E., Valla D. Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction. *Hepatology.* 1983;3(4):550–553. doi: 10.1002/hep.1840030412.
3. Henderson J.M., Gilmore G.T., Mackay G.J., Galloway J.R., Dodson T.F., Kutner M.H. Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic flows. *Hepatology.* 1992;16(3):715–718. doi: 10.1002/hep.1840160316.
4. Schiff E.R., Sorrell M.F., Maddrey W.C. *Shiff's diseases of the liver.* 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2007. Available at: <https://en.booksee.org/book/1064508>.
5. Berzigotti A., Seijo S., Reverter E., Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(2):141–155. doi: 10.1586/egh.12.83.
6. Condat B., Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(9):505–515. doi: 10.1038/ncpgasthep0577.
7. Maev I.V., Pavlov Ch.S., Dicheva D.T., Penkina T.V., Andreev D.N. Portal hypertension as a clinical manifestation of hepatic lesions in sarcoidosis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2012;90(11):64–67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18756987>.
8. Schiff E.R., Sorrell M.F., Maddrey W.C. *Shiff's diseases of the liver.* 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2007. Available at: <https://en.booksee.org/book/1064508>.
9. Trufanov G.E. (ed.). *Radiodiagnosis (MRI, CT, Ultrasound, SPECT and PET) of liver diseases.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 264 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970407424.html>.
10. Keshav S. *Visual Gastroenterology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 135 p. (In Russ.) Available at: [https://stom.krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=elib&cat=catalog&res_id=18355](https://stom.krasgmu.ru/index.php?page[common]=elib&cat=catalog&res_id=18355).
11. Khoronko Yu.V. (ed.). *Encephalopathy in portal hypertension and following portosystemic shunting.* Rostov-on-Don: RostSMU; 2020. 188 p. (In Russ.)
12. Silbernagl S., Lang F. *Color Atlas of Pathophysiology.* Stuttgart, New York: Thieme; 2000.
13. Dutta A.K., Chacko A., George B., Joseph J.A., Nair S.C., Mathews V. Risk factors of thrombosis in abdominal veins. *World J Gastroenterol.* 2008;14(28):4518–4522. doi: 10.3748/wjg.14.4518.
14. Sherlock Sh., Duli Dzh. *Diseases of the Liver and Biliary System.* Moscow: GEOTAR Media; 1999. 864 p. (In Russ.) Available at: https://www.studmed.ru/sherlok-sh-duli-dzh-zabolevaniya-pecheni-i-zhelchnyh-putey_7c6cecf1a5.html.
15. Leung J.C., Loong T.C., Pang J., Wei J.L., Wong V.W. Invasive and non-invasive assessment of portal hypertension. *Hepatol Int.* 2018;12(1 Suppl):44–55. doi: 10.1007/s12072-017-9795-0.
16. Burnevich E.Z. Portal vein thrombosis. *Gepatologicheskij forum = Hepatological forum.* 2011;(1):11–25. (In Russ.)
17. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. *Clinical hepatology: algorithms for diagnosis and treatment.* Moscow; 2019. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39551525>.
18. Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T., Alcoholic liver disease: state-of-the-art. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014;86(4):108–116. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
19. Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Diagnostic accuracy of predictive indexes of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(2):24–28. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.02.000261.
20. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Non-alcoholic fatty liver diseases.* Moscow; 2017. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/52977167-l-v-maev-d-n-andreev-d-t-dicheva-e-i-kuznecova-nealkogolnaya-zhirovaya-bolezn-pecheni-posobie-dlya-vrachey.html>.

Информация об авторах:

Пенкина Татьяна Васильевна, к.м.н., гастроэнтеролог-гепатолог консультативно-диагностического отделения, Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации; 123060, Россия, Москва ул. Народного Ополчения, д. 35; ORCID: 0000-0003-3696-5122; penkina-t@mail.ru

Березутская Ольга Евгеньевна, начальник отделения гастроэнтерологического отделения, Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации; 123060, Россия, Москва ул. Народного Ополчения, д. 35; ORCID: 0000-0001-5325-8230; oeberezutskaya@gkgmvd.ru

Дичева Диана Тодоровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-9224-7382; di.di4eva@yandex.ru

Парцвания-Виноградова Екатерина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-0633-5317; katrin3108@mail.ru

Ларина Валерия Сергеевна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации; 123060, Россия, Москва ул. Народного Ополчения, д. 35; ORCID: 0000-0002-4942-9321; valeri829@rambler.ru

Умярова Рената Маратовна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-9390-8303; renata.94@mail.ru

Борзова Дарья Вадимовна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-2583-4303; dasha_borzova@mail.ru

Ульянкина Елена Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-8417-6825; pantera7775@yandex.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Penkina, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist-Hepatologist of the Consultative and Diagnostic Department, Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; 35, Narodnogo Opolcheniya St., Moscow, 123060, Russia; ORCID: 0000-0003-3696-5122; penkina-t@mail.ru

Olga E. Berezutskaya, Head of the Department of Gastroenterology, Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; 35, Narodnogo Opolcheniya St., Moscow, 123060, Russia; ORCID: 0000-0001-5325-8230; oeberezutskaya@gkgmvd.ru

Diana T. Dicheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia ORCID: 0000-0001-9224-7382; di.di4eva@yandex.ru

Ekaterina V. Partsvania-Vinogradova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-0633-5317; katrin3108@mail.ru

Valerya S. Larina, Doctor of the Department of Gastroenterology, Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; 35, Narodnogo Opolcheniya St., Moscow, 123060, Russia; ORCID: 0000-0002-4942-9321; valeri829@rambler.ru

Renata M. Umyarova, Resident of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-9390-8303; renata.94@mail.ru

Darya V. Borzova, Resident of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-2583-4303; dasha_borzova@mail.ru

Elena V. Ulyankina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-8417-6825; pantera7775@yandex.ru

Возможности комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди

С.Н. Мехтиев^{1,2✉}, sabirm@mail.ru

О.А. Мехтиева^{1,2}, olgam-pantera@mail.ru

З.М. Ибрагимова², ziya.valdman@gmail.com

М.В. Ухова², meirl_102@mail.ru

А.В. Волнухин³, ORCID: 0000-0001-5113-2108, volnuhin81@gmail.com

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Введение. Распространенность функциональных билиарных расстройств продолжает увеличиваться при недостаточной эффективности существующих подходов к лечению. Среди них функциональные билиарные расстройства сфинктера Одди составляют не менее 50%.

Цель. Изучение эффективности, безопасности и переносимости фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты (Фосфоглив Урсо) в форме капсул у пациентов с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди.

Материалы и методы. В исследование было включено 32 пациента с диагнозом «функциональные билиарные расстройства сфинктера Одди», установленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016). Пациенты получали препарат Фосфоглив Урсо (250 мг урсодезоксихолевой кислоты и 35 мг глицирризиновой кислоты) по 1 капсуле 3 р/день в течение 8 нед. До начала лечения всем участникам исследования был проведен стандартный комплекс лабораторных и инструментальных обследований.

Результаты. На фоне терапии препаратом Фосфоглив Урсо было зафиксировано статистически значимое снижение распространенности билиарной боли до 48,3% ($p < 0,001$); интенсивной билиарной боли до 11,4% ($p < 0,0001$); интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале до $1,7 \pm 0,9$ см ($p < 0,0001$). Активность аланинаминотрансферазы достоверно снизилась до $34,0 \pm 4,0$ Ед/л ($p < 0,001$). Была отмечена тенденция к уменьшению диаметра холедоха до $0,57 \pm 0,01$ см. Эффективность лечения была оценена пациентами как очень хорошая и хорошая в 83,4% случаев. Профиль безопасности был оценен как благоприятный, а переносимость – удовлетворительная.

Обсуждение. Полученные результаты превосходили полученные ранее для монотерапии урсодезоксихолевой кислотой и подтверждали данные проведенного ранее исследования III фазы. Рациональность комбинации обусловлена взаимным дополнением и возможным синергизмом фармакологических эффектов глицирризиновой и урсодезоксихолевой кислот.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать назначение препарата Фосфоглив Урсо в комплексной схеме лечения и профилактики функциональных билиарных расстройств сфинктера Одди.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, функциональные билиарные расстройства, билиарная боль, комплексная терапия

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М., Ухова М.В., Волнухин А.В. Возможности комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди. *Медицинский совет.* 2021;(5):102–110. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-102-110.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary sphincter of Oddi disorder

Sabir N. Mekhtiev^{1,2✉}, sabirm@mail.ru

Olga A. Mekhtieva^{1,2}, olgam-pantera@mail.ru

Zinab M. Ibragimova², ziya.valdman@gmail.com

Mariya V. Ukhova², meirl_102@mail.ru

Artem V. Volnukhin³, ORCID: 0000-0001-5113-2108, volnuhin81@gmail.com

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Expert Gastroenterology Center; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. The prevalence of functional biliary disorders continues to increase with insufficient effectiveness of existing treatment approaches. Among them, functional biliary disorders of sphincter of Oddi account for at least 50%.

Objective. To study efficacy, safety and tolerability of a fixed combination of glycyrrhizic acid and ursodeoxycholic acid (Fosfogliv Urso) in capsule form in patients with functional biliary disorders of sphincter of Oddi.

Materials and Methods. The study included 32 patients diagnosed with functional biliary sphincter of Oddi disorders established according to the Rome Criteria IV revision (2016). Patients received Fosfogliv Urso (250 mg ursodeoxycholic acid and 35 mg glycyrrhizic acid) 1 capsule 3 times a day for 8 weeks. Prior to treatment, all study participants underwent a standard set of laboratory and instrumental examinations.

Results. Against the background of Fosfogliv Urso treatment, statistically significant decrease of biliary pain prevalence up to 48.3% ($p < 0.001$); intense biliary pain up to 11.4% ($p < 0.0001$); intensity of pain syndrome on visual analogue scale down to 1.7 ± 0.9 cm was registered ($p < 0.0001$). Alanine aminotransferase activity significantly decreased to 34.0 ± 4.0 U/L ($p < 0.001$). There was a tendency of choledochal diameter decrease to 0.57 ± 0.01 cm. Treatment efficacy was rated by patients as very good and good in 83.4% of cases. The safety profile was assessed as favorable and tolerability as satisfactory.

Discussion. The results obtained were superior to those previously obtained for ursodeoxycholic acid monotherapy and confirmed the data of the previously conducted phase III study. The rationality of the combination is due to the mutual complementation and possible synergism of the pharmacological effects of glycyrrhizic and ursodeoxycholic acids.

Conclusion. The results obtained allow to recommend the prescription of Fosfogliv Urso in the complex scheme of treatment and prophylaxis of functional biliary disorders of sphincter of Oddi.

Keywords: ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, functional biliary disorders, biliary pain, complex therapy

For citation: Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M., Ukhova M.V., Volnukhin A.V. Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary sphincter Oddi disorder. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):102–110. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-102-110.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные билиарные расстройства (ФБР) продолжают оставаться одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. С одной стороны, это связано с высокой распространенностью данной группы заболеваний среди населения, которая, по данным ряда авторов, может достигать 20% в популяции и продолжает расти, приводя к потере трудоспособности и снижению качества жизни [1, 2]. С другой – существующие подходы к лечению недостаточно эффективны и не всегда способны обеспечить стойкую ремиссию заболевания, что указывает на необходимость поиска новых лекарственных препаратов, оказывающих комплексное воздействие на известные в настоящее время механизмы развития и прогрессирования данной патологии [2–5].

Особый интерес в этом контексте представляют функциональные расстройства сфинктера Одди (ФРСО). Они могут встречаться у пациентов любого возраста, и их частота в общей популяции составляет 1,5% [6]. В структуре всех ФБР ФРСО имеют удельный вес до 70%, что во многом обусловлено широким применением холецистэктомий [7–10]. Кроме этого, факторами риска развития данной патологии являются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и печени (гастродуодениты, язвенная болезнь, целиакия, илеит, воспалительные забо-

левания кишечника, хронические гепатиты), гормональные расстройства (нарушение функции щитовидной железы, сахарный диабет, гиперэстрогемия), психогенный стресс, кишечные инфекции (лямблиоз, синдром избыточного бактериального роста, дисбактериоз), пищевая сенсibilизация, алиментарные нарушения, применение лекарственных препаратов, ухудшающих реологические свойства желчи (пероральные контрацептивы, фибраты, цефтриаксон), экзогенные и эндогенные токсические факторы.

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016), выделяются ФРСО двух типов: билиарные и панкреатические (ФБРСО и ФПРСО) [9]. При этом преобладают ФБРСО, которые диагностируются у пациентов с болями билиарного типа, в т. ч. болями после холецистэктомии, когда камни и другие структурные нарушения гепатобилиарной системы исключены. Подтверждающим критерием ФБРСО является наличие хронологической связи болевого эпизода с повышением активности печеночных ферментов или расширением холедоха более 0,6 см [2, 9].

Консервативный подход к лечению ФБРСО является комплексным и предполагает назначение диеты № 5 по М.И. Певзнеру, этиотропное лечение (коррекцию факторов риска), патогенетическое и симптоматическое лечение (назначение селективных спазмолитиков) [4, 11–13], снижение дуоденальной гипертензии (лечение синдрома

избыточного бактериального роста, назначение антацидов, ферментов, прокинетиков), коррекцию психоэмоционального статуса (назначение седативных препаратов) и коррекцию реологических свойств желчи (назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [14–16].

Тем не менее примерно у 25% пациентов подобный подход не позволяет достичь необходимого результата, что требует проведения хирургического вмешательства (эндоскопической сфинктеропиллотомии) [17]. Однако глубинное изучение патогенеза данной патологии свидетельствует о том, что потенциал лекарственной терапии еще не до конца реализован и существуют пути для ее оптимизации.

Целью проведения настоящего исследования явилось изучение эффективности, безопасности и переносимости фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты (ГК) и УДХК (Фосфоглив Урсо) в форме капсул у пациентов с ФБРСО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе гастроэнтерологического центра «Эксперт» (Санкт-Петербург, Россия) и являлось проспективно открытым. Отбор участников исследования осуществлялся сплошным методом; всего было включено 32 пациента мужского и женского пола, проходивших лечение с августа по декабрь 2020 г.

Критериями включения были: диагноз ФБРСО, установленный на основании рекомендаций Римского консенсуса 2016 г. [9], возраст от 18 до 70 лет. В качестве критериев исключения использовались: органические заболевания гастродуоденальной области (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, хронический панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); холецистэктомия в анамнезе; другие функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (функциональное расстройство желчного пузыря, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника); гиперчувствительность к препаратам УДХК или солодки, содержащим ГК; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечная, дыхательная, почечная и/или печеночная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия II–III степени); онкологические заболевания; алкоголизм; психические заболевания; прием антидепрессантов; беременность; период грудного вскармливания; отсутствие информированного согласия.

Конечными точками являлись частота билиарной боли, частота интенсивной билиарной боли, интенсивность болевого абдоминального синдрома, диаметр холедоха, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), удовлетворенность пациентов, частота нежелательных явлений.

Всем пациентам был назначен препарат Фосфоглив Урсо (УДХК 250 мг и глицирризинат натрия 35 мг) по 1 капсуле 3 р/день. Продолжительность терапии составила 8 нед.

Схема исследования предполагала 3 визита: до назначения терапии (визит 0), через 4 нед. терапии (визит 1) и через 8 нед. терапии (визит 2). До начала лечения всем участникам исследования был проведен стандартный комплекс лабораторных и инструментальных обследований, включавший общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, в т. ч. динамическое УЗИ, а также видеоэзофагогастродуоденоскопию. На каждом визите на основании сбора жалоб и физического осмотра врачом определялись наличие и интенсивность болевого абдоминального синдрома. Выраженность боли оценивалась по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), на которой отметка 0 обозначалась как «отсутствие боли», а отметка 10 – как «наиболее сильная боль, которую можно себе представить». Проводились определение активности АЛТ в сыворотке крови и измерение диаметра холедоха при УЗИ. Пациенты заполняли анкеты, где отмечали факт наличия или отсутствия боли, ее рецидивирования в течение недели перед каждым визитом и давали индивидуальную оценку удовлетворенности лечением как очень хорошую, хорошую, удовлетворительную или неудовлетворительную. Также проводилась регистрация нежелательных явлений.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы «Биостат». В отношении изучаемых параметров были рассчитаны относительные и средние величины, стандартные отклонения. В связи с нормальным распределением значений для их сравнения применялись критерий согласия Пирсона χ^2 и t-критерий Стьюдента [18]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 20 женщин и 12 мужчин, средний возраст которых составил $44,5 \pm 10,5$ лет.

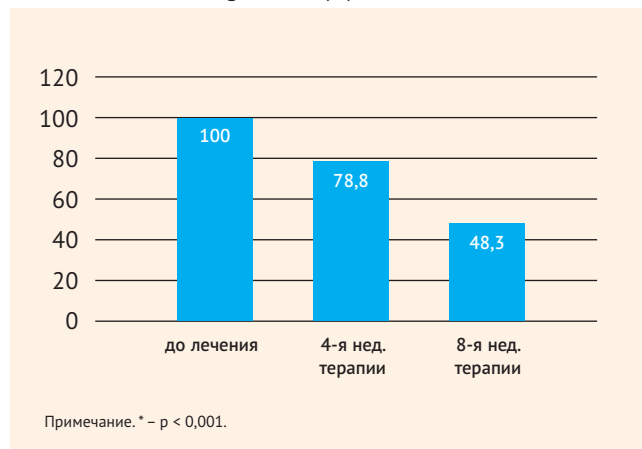
На старте терапии у 100% обследуемых пациентов имелись рецидивирующие боли (не менее 1 р/нед.) ноющего или спастического характера в правом подреберье и/или эпигастральной области, которые соответствовали критериям постановки диагноза ФБРСО [2, 9]. Анализ динамики функциональной билиарной боли показал, что через 4 нед. лечения препаратом Фосфоглив Урсо выявлялась тенденция к уменьшению встречаемости данного синдрома среди участников исследования до 78,8%, а к 8-й нед. отмечалось ее достоверное снижение до 48,3% ($p < 0,001$) (рис. 1).

При этом у 36,5% обследованных пациентов, получавших терапию препаратом Фосфоглив Урсо, было зафиксировано уменьшение интенсивности болевого абдоминального синдрома на 4-й нед. лечения и у 88,6% пациентов – через 8 нед. терапии ($p < 0,001$). Только в 11,4% случаев значимой положительной динамики болевого абдоминального синдрома достигнуть не удалось (рис. 2).

Исходная интенсивность боли в начале терапии, согласно шкале ВАШ, составила $6,8 \pm 1,0$ см, через 4 нед.

● **Рисунок 1.** Динамика частоты регистрации билиарной боли у пациентов с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди на фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо (%)

● **Figure 1.** Dynamics of biliary pain frequency in patients with functional biliary disorders of the sphincter of Oddi during treatment with Fosfogliv Urso (%)



лечения – $5,9 \pm 1,0$ см, тогда как по истечении 8 нед. этот показатель уменьшился до $1,7 \pm 0,9$ см ($p < 0,0001$) (рис. 3).

При первичном обследовании у 18 (56,2%) пациентов было обнаружено незначительное повышение активности АЛТ до $56,8 \pm 11,2$ Ед/л; у 14 (43,7%) было выявлено расширение холедоха до $0,63 \pm 0,09$ см, что удовлетворяло критериям Римского консенсуса IV пересмотра.

Через 4 нед. терапии препаратом Фосфоглив Урсо у 15 из 18 пациентов (83,3%) с цитолитическим синдромом была отмечена тенденция к снижению активности АЛТ до $47,2 \pm 10,4$ Ед/л, а через 8 нед. лечения наблюдалась достоверная положительная динамика (в виде нормализации) активности АЛТ – $34,3 \pm 4,1$ Ед/л ($p < 0,001$).

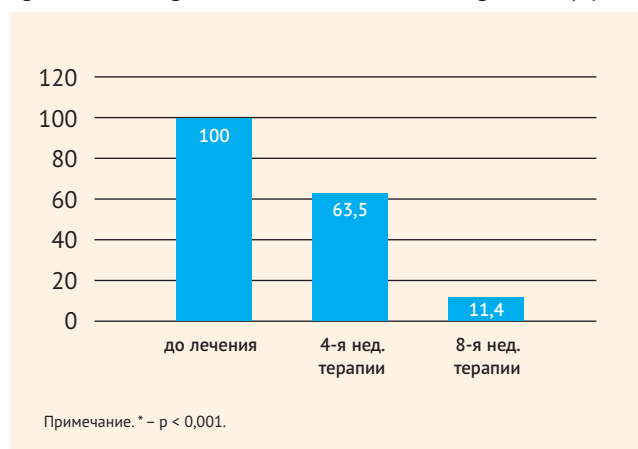
У 10 из 14 больных (71,4%) была зарегистрирована тенденция к уменьшению размеров холедоха до $0,60 \pm 0,02$ см через 4 нед. терапии и до $0,57 \pm 0,01$ см – на 8-й нед. лечения.

Анализ удовлетворенности пациентов эффективностью терапии препаратом Фосфоглив Урсо показал, что через 4 нед. лечения 58,2% характеризовали ее как очень хорошую и хорошую, 31,8% – как удовлетворительную, 10,0% – как неудовлетворительную. К 8-й нед. лечения соответствующие оценки распределились следующим образом: 83,4, 13,5 и 3,1% (табл.).

На форе приема препарата Фосфоглив Урсо лишь у 3 (9,3%) пациентов регистрировались нежелательные явления, описанные в инструкции по медицинскому применению: диспепсические явления – у 2 (6,3%), диарея – у 1 (3,1%). Все они носили слабовыраженный характер, не требовали прекращения лечения и были полностью обратимыми. Ни у одного пациента не отмечались развитие периферических отеков, аллергических реакций, повышение артериального давления. Серьезных нежелательных явлений и непредвиденных нежелательных реакций в ходе проведенного исследования зарегистрировано не было. Все пациенты (100%) отмечали удовлетворительную переносимость терапии.

● **Рисунок 2.** Динамика частоты регистрации интенсивной билиарной боли у пациентов с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди на фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо (%)

● **Figure 2.** Dynamics of frequency of intensive biliary pain in patients with functional biliary disorders of the sphincter of Oddi against the background of treatment with Fosfogliv Urso (%)



● **Рисунок 3.** Динамика интенсивности болевого абдоминального синдрома по визуальной аналоговой шкале у пациентов с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди на фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо (%)

● **Figure 3.** Dynamics of intensity of abdominal pain syndrome according to VAS in patients with functional biliary disorders of sphincter of Oddi during treatment with Fosfogliv Urso (%)



● **Таблица.** Динамика удовлетворенности пациентов с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди эффективностью лечения препаратом Фосфоглив Урсо, n (%)

● **Table.** Dynamics of satisfaction of patients with functional biliary disorders of sphincter of Oddi with effectiveness of treatment with Fosfogliv Urso, n (%)

Время от начала терапии	Оценка, n (%)		
	Очень хорошая и хорошая	Удовлетворительная	Неудовлетворительная
Через 4 нед.	19 (58,2)	10 (31,8)	3 (10,0)
Через 8 нед.	26 (83,4)	5 (13,5)	1 (3,1)

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность фиксированной комбинации ГК и УДХК (Фосфоглив Урсо) у пациентов с ФБРСО, выражавшуюся в достоверной положительной динамике уменьшения частоты и интенсивности болевого абдоминального синдрома, статистически значимом снижении активности АЛТ и тенденции к уменьшению размеров холедоха, благоприятном профиле безопасности и удовлетворительной переносимости.

При сравнительном анализе с данными ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов, ранее проходивших лечение в гастроэнтерологическом центре «Эксперт», комбинированный препарат продемонстрировал клинически значимые преимущества в отношении изученных параметров над монотерапией УДХК (в аналогичной по УДХК дозе) при сопоставимом профиле безопасности.

Так, на фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо отмечалось более выраженное и более быстрое купирование абдоминального болевого синдрома. При назначении УДХК к 4-й нед. терапии распространенность билиарной боли независимо от ее интенсивности регистрировалась на 8,0%, а интенсивной билиарной боли – на 8,5% чаще. Через 8 нед. терапии преимущество препарата Фосфоглив Урсо над УДХК по данным показателям составило 3,7 и 16,7% соответственно. На фоне фиксированной комбинации была более значимой динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ, превосходящая таковую для монопрепарата УДХК на 0,4 см через 4 нед. и на 1,8 см – через 8. Было зарегистрировано более выраженное влияние фиксированной комбинации на активность биохимического маркера цитолитического синдрома. При назначении препарата Фосфоглив Урсо положительная динамика показателя регистрировалась на 28,3% чаще; через 4 и 8 нед. терапии среднее значение активности АЛТ оказалось ниже на 3 и 6 Ед/л соответственно.

Аналогичная картина была зафиксирована в отношении влияния изучаемого препарата на диаметр холедоха. По сравнению с УДХК, через 4 нед. терапии показатель оказался меньше на 0,2 см, а через 8 нед. – на 0,3 см.

Следует обратить внимание на рост преимущества препарата Фосфоглив Урсо над УДХК по мере увеличения продолжительности лечения, что может указывать на возможное синергетическое фармакодинамическое взаимодействие ГК и УДХК, выраженность эффекта которого имеет накопительный характер.

Также назначение препарата Фосфоглив Урсо ассоциировалось с более высокой, по сравнению с УДХК, удовлетворенностью пациентов эффективностью лечения. Через 4 нед. терапии оценки «очень хорошо» и «хорошо» встречались на 15,0%, а через 8 нед. – на 10,5% чаще. В свою очередь, частота неудовлетворительных оценок в указанных контрольных точках оказалась на 5,0 и 3,2% меньше.

Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо, по своему характеру и частоте были сопоставимыми с таковыми для УДХК.

Преимущество применения фиксированной комбинации УДХК и ГК над монопрепаратом УДХК в патогенетической терапии болевого синдрома при ФБРСО имеет теоретически и практически доказанную фармакодинамическую основу, построенную на суммировании основных фармакологических эффектов двух действующих веществ и наличии синергетического потенциала их взаимодействия в одной лекарственной форме.

В основе патогенеза болевого синдрома при ФБРСО лежит дисрегуляция функционирования сфинктера Одди, обусловленная целым комплексом факторов. Так, воздействие факторов риска приводит к дисбалансу выработки нейротрансмиттеров, регуляторных пептидов, вегетативной и нейрогуморальной регуляции, противо- и провоспалительных цитокинов, простагландина E2 [19–21]. Это, в свою очередь, вызывает развитие субклинического воспаления (нейрогенного, иммунного, инфекционно-стимулированного, аллергического характера) в мышечном и эпителиальном слоях билиарного тракта с повышенной экспрессией циклооксигеназы, NO-синтазы и активацией перекисного окисления, что сопровождается нарушениями моторной функции и возникновением висцеральной гиперчувствительности. При этом даже незначительное увеличение билиарного давления в желчном пузыре или холедохе (в пределах физиологического диапазона) может вызвать болевую активность и ощущение боли (аллодинию).

Доказано участие таких механизмов, как кросс-сенситизация (перекрестная активация ноцицептивных нейронов соседних органов: двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы), нарушение холецисто-сфинктерного рефлекса (координированного взаимодействия между желчным пузырем и сфинктером Одди при участии холецистокинина), приводящее к повышению давления в билиарном отделе сфинктера Одди [22]. Это нарушает опорожнение желчного пузыря, способствует последующему росту внутрипузырного давления, нарушению реологических свойств желчи, возникновению и усугублению билиарной боли.

Исходя из вышеперечисленных сведений, в комплексном подходе к купированию болевого синдрома при ФБРСО основными терапевтическими мишенями являются моторные нарушения желчевыводящих путей, кишечный микробиом, реологические свойства желчи, энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, воспаление и оксидативный стресс. Воздействие на первые две может быть обеспечено коррекцией диеты, назначением эукинетиков, селективных спазмолитиков, ферментных препаратов пробиотиков и пребиотиков, кишечных антибиотиков.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, УДХК входит в основу базисного лечения ФБРСО в качестве препарата для улучшения реологических свойств желчи [2]. Это обусловлено наличием у нее литолитического, холеретического действий, а также

положительным влиянием на все звенья энтерогепатической циркуляции желчных кислот [23–26]. Важным с точки зрения назначения в этом качестве препарата Фосфоглив Урсо является биоэквивалентность по УДХК референтному препарату, доказанная в клиническом исследовании I фазы¹.

Рациональность комбинации УДХК и ГК в одной лекарственной форме связана с механизмом действия последней, предполагаемым синергизмом двух действующих веществ и возможным дополнительным влиянием на моторику желчевыводящих путей.

Основным фармакологическим эффектом ГК является противовоспалительный, связанный с угнетением образования провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1) и синтеза простагландина E2. Помимо этого, ГК обладает антиоксидантной активностью: связывает свободные кислородные радикалы, подавляет синтез NO [27–29].

Наличие синергетического потенциала у данной комбинации обусловлено тем, что оба действующих вещества являются индукторами CYP3A4. Также результаты экспериментальных работ продемонстрировали способность ГК участвовать в регуляции транспорта желчных кислот и оттока желчи через сиртуин – Sirt1-зависимые сигнальные пути, усиливая тем самым эффекты УДХК [27].

На доклиническом этапе изучения препарата Фосфоглив Урсо по крайней мере суммирование эффектов и, возможно, наличие синергетического взаимодействия ГК и УДХК были продемонстрированы на животной модели холестаза. Результаты свидетельствовали о снижении площади цирротических и некротических повреждений печени, восстановлении микроструктуры паренхимы и желчных протоков, уменьшении числа протоков с облитерацией и склеротическими повреждениями, росте количества узлов регенерации в очагах фиброза на фоне применения фиксированной комбинации и имели большую выраженность, чем в группах плацебо и УДХК².

Возможность дополнительного влияния ГК на моторику желчевыводящих путей связана с установленной возможностью данного вещества снижать экспрессию α -актина гладких мышц (α -SMA) в культуре клеток гепатобилиарной системы [30]. Также ГК способна расслаблять гладкие мышцы за счет сложного сигнального каскада, включающего активацию растворимых гуанилатциклаз GC, ингибирование цГМФ-специфической фосфодиэстеразы и активацию циклической гуанозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы G (цГМФ / PKG), результатом чего становится открытие больших калиевых каналов [31–33].

Практическая значимость влияния фиксированной комбинации на цитолитический синдром состоит в том,

что ФБРСО часто сочетаются с заболеваниями печени. Полученные данные подтвердили результаты более раннего исследования препарата Фосфоглив Урсо III фазы³. В нем было продемонстрировано статистически более значимое купирование цитолитического синдрома по сравнению с монотерапией УДХК. Так, до начала лечения активность АЛТ в группах была сопоставимой: $94,3 \pm 23,3$ Ед/л и $86,9 \pm 23,3$ Ед/л; после 12 нед. между значениями показателя были зарегистрированы статистически значимые различия: $37,6 \pm 20,4$ Ед/л и $50,7 \pm 18,7$ Ед/л ($p < 0,001$). В отношении активности АСТ картина была аналогичной: $74,8 \pm 27,7$ Ед/л и $67,7 \pm 19,8$ Ед/л – до начала терапии, $31,5 \pm 16,7$ Ед/л и $42,8 \pm 15,4$ Ед/л – через 12 нед. лечения ($p < 0,001$).

Полученные данные по безопасности также подтвердили результаты этого исследования, в котором все нежелательные явления носили единичный характер. Среди них чаще всего отмечалась диарея (10,8%); не было зарегистрировано ни одного случая артериальной гипертензии, периферических отеков, гипокалиемии. Профиль безопасности был сопоставимым с УДХК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лекарственный препарат Фосфоглив Урсо, представляющий фиксированную комбинацию УДХК и ГК, является биоэквивалентным референтному препарату по УДХК. Наличие второго компонента – ГК – обуславливает не только дополнительный противовоспалительный эффект, но и возможность синергизма в части холеретического действия. Кроме этого, ГК обладает антиоксидантным и спазмолитическим потенциалом. Это может служить теоретическим основанием для его назначения в комплексной терапии пациентам с ФБРСО. Проведенное исследование продемонстрировало эффективность фиксированной комбинации при данной нозологии в отношении купирования билиарной боли, цитолитического синдрома, уменьшения размера холедоха при благоприятном профиле безопасности и удовлетворительной переносимости. Результаты, касающиеся влияния на активность АЛТ и безопасности, подтвердили полученные ранее данные клинического исследования III фазы. Непрямое сравнение с монотерапией УДХК пациентов с ФБРСО продемонстрировало преимущество препарата Фосфоглив Урсо по влиянию на болевой, цитолитический синдромы и диаметр холедоха, что является перспективным с точки зрения его практического применения и может служить основанием для инициации более масштабных сравнительных исследований.

¹ Отчет о результатах клинического исследования. Открытое рандомизированное клиническое исследование по изучению безопасности, переносимости, фармакокинетики комбинированного лекарственного препарата Фосфоглив УРСО, капсулы (урсодезоксихолевая кислота 250 мг + глицирризиновая кислота 25 мг), производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия у здоровых добровольцев.

² Отчет о научно-исследовательской работе. Изучение специфической фармакологической активности препарата Урсоглив, капсулы (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) на модели холестаза у кроликов.

³ Отчет о результатах клинического исследования по протоколу «Открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препарата Фосфоглив Урсо, капсулы (урсодезоксихолевая кислота 250 мг + глицирризиновая кислота 35 мг), производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия по сравнению с препаратом, содержащим урсодезоксихолевую кислоту 250 мг (Урсофальк, капсулы 250 мг, Др. Фальк ГмбХ, Германия) и препаратом, содержащим глицирризиновую кислоту 35 мг (Фосфоглив, капсулы фосфолипиды 65,0 мг и глицирризиновая кислота 35 мг, производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) у пациентов с жировой дегенерацией печени неалкогольной этиологии».

- **Рисунок 4.** Рабочая схема лечения и профилактики функциональных билиарных расстройств сфинктера Одди [7, 34]
 ● **Figure 4.** Working scheme of treatment and prevention of functional biliary disorders of sphincter of Oddi [7, 34]

Лечение обострения

Диета № 5, дробное питание не менее 5 р/день, исключая жирное, жареное, острое, копченое, алкоголь. Включает продукты, способствующие оттоку желчи (овсяная, гречневая каши, творог, нежирные сорта рыбы и др.), естественные пребиотики

1 этап – снижение базального давления сфинктера Одди и коррекция дуоденальной гипертензии:

- эукинетик: гимекромон 200 мг за 30 мин. до еды или мебеверин 200 мг за 20–30 мин. до завтрака и до ужина или тримебутин 200 мг 3 р/день – 4–8 нед.;
- фермент: панкреатин по 10 000 ЕД 3 р/день во время еды – 4 нед., затем 1 р/день в максимальный прием пищи;
- антацид: 3–4 раза в день через 30 мин. после еды и на ночь – 2 нед.

2 этап – коррекция кишечного дисбиоза, СИБР:

- пребиотик – 4 нед.;
- пробиотик – 4 нед.;
- деконтаминация тонкой кишки (при избыточном росте условно-патогенной флоры): рифаксимин 400 мг 3 р/день 7 дней в комбинации с пробиотиком.

3 этап – нормализация реологических свойств желчи, профилактика субклинического воспаления в билиарном тракте:

- Фосфоглив Урсо по 1 таб. 3 р/день в течение 8 нед.

Противорецидивное лечение

Профилактика нарушений реологических свойств желчи:

- диета № 5, гидрохолеретики: щелочные минеральные воды (Боржоми, Ессентуки 4, 17, Белинска Киселка по 1/2–1 стакану без газа комнатной температуры за 30 мин. до еды 3 р/день, курс 1 месяц 2–3 р/год;
- коррекция факторов риска: несбалансированного питания, гиподинамии, курения, хронических очагов инфекции;
- лечение сопутствующих заболеваний, вызывающих билиарные нарушения, по возможности – исключение медикаментов: гормональных контрацептивов, цефалоспоринов 3-го поколения, фибратов;
- курсы Фосфоглив Урсо: 4–8 нед. 2 р/год;
- фитотерапия: препараты артишока, желчегонные сборы курсами по 4 нед. 2–3 р/год.

Профилактика кишечного дисбиоза:

- курсы пребиотиков 2 р/год.

Хирургическое лечение (эндоскопическая сфинктеропапиллотомия)

При выявлении структурных изменений СО (стеноза), микрохолелитиаза (по результатам эндосонографии / магнитно-резонансной холецистохолангиографии).

Предикторы эффективности данного лечения: возраст старше 40 лет, непостоянный характер боли, отсутствие ежедневного употребления опиоидов и гастростаза.

Уже сейчас полученные данные позволяют рекомендовать назначение препарата Фосфоглив Урсо в комплексной схеме лечения и профилактики ФБРСО (рис. 4).

Предлагаемая рабочая схема лечения и профилактики ФБРСО направлена на ключевые звенья патогенеза этого состояния и подразумевает этапность лечебных мероприятий для избегания полипрагмазии, индивидуализированный подход и динамическое наблюдение

за пациентом. При этом новым перспективным средством терапии ФБРСО является препарат Фосфоглив Урсо, который повышает эффективность купирования болевого абдоминального синдрома благодаря обособленной комбинации УДХК и ГК.

Поступила / Received 22.03.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2021
 Принята в печать / Accepted 12.04.2021

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.). *Гастроэнтерология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html>.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шутько 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. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
3. Звягинцева Т.Д., Гриндеева С.В. Механизмы развития и подходы к лечению дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии. *Гастроэнтерология*. 2014;2(77):77–81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21811592>.
4. 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/bolezn_organov_pishchevareniya/Difunkciya_biliarnogo_trakta_ot_patogeneza_k_vyboru_optimalnoy_terapii/.
5. Joy J.F., Haber S.L. Clinical Uses of Artichoke Leaf Extract. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(18):1904, 1906–1909. doi: 10.2146/ajhp070013.
6. Полунина Т.Е. Дисфункция сфинктера Одди. Клинический случай. *Медицинский совет*. 2019;(3):26–33. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-26-33.
7. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Куликова Ю.Р. Функциональное расстройство сфинктера Одди в практике терапевта. *Лечащий врач*. 2017;(9). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436812>.
8. 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(12):2850–2863. doi: 10.1007/s10620-014-3342-9.
9. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzini E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1420–1429. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
10. 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.

11. Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000;10(3):87–90.
12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Каграманова А.В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач*. 2014;(2): 1–4. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899>.
13. 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/>.
14. Aggio L., Mastropaolo G., Di Mario F., Cannizzaro R., Naccarato R. Use of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional dyspepsia (a double-blind versus placebo study). *Minerva Dietol Gastroenterol*. 1986;32(3):303–306. (In Italian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3796872/>.
15. Alvisi V., Bettini L., Blasi A., D'Arenzo A., D'Ambrosi A., Di Simone A. et al. Analysis of the Symptomatology Components of Dyspepsia and Their Response to Treatment with Different Preparations of Ursodeoxycholic Acid. Controlled Multicenter Study. *Clin Ter*. 1983;107(4):291–295. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6230202/>.
16. May G.R., Sutherland L.R., Shaffer E.A. Efficacy of Bile Acid Therapy for Gallstone Dissolution: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(2):139–148. doi: 10.1111/j.1365-2036.1993.tb00082.x.
17. Халилова У.А., Скворцов В.В., Луньков М.В. Диагностика и лечение дисфункции сфинктера Одди. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;154(6):130–133. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/652>.
18. Зубов Н.Н., Кувакин В.И., Умаров С.З. *Статистика в биомедицине, фармации и фармацевтике*. М., Берлин: Директ-Медиа; 2019. 386 с. doi: 10.23681/578236.
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. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Tooouli J. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.065.
21. 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.
22. 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;311:2101–2109. doi: 10.1001/jama.2014.5220.
23. Симаненков В.И., Саблин О.А., Лутаенко Е.А., Ильчишина Т.А. Возможности применения урсодеоксихолевой 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.
24. Alvisi V., Tralli M., Loponte A., D'Ambrosi A., Pavani F., Ruina M. Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Dyspeptic-Painful Disorders of Biliary Origin: Report of a Controlled Multicenter Study. *Clin Ter*. 1982;100(1):21–33. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6759007/>.
25. Hempling W., Dilger K., Beuers U. Systematic Review: Ursodeoxycholic Acid – Adverse Effects and Drug Interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(10):963–972. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
26. Realini S., Reiner M., Frigerio G. Treatment of Dyspeptic Disorders, Lithiasis and Biliary Dyskinesia with Ursodeoxycholic Acid. Analysis of a Controlled Multicenter Study. *Schweiz Med Wochenschr*. 1980; 110(22):879–880. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6996086/>.
27. Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Волнухин А. В., Кудлай Д. А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;184(12):96–108. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108.
28. Pastorino G., Cornara L., Soares S., Rodrigues F., Oliveira M.B.P.P. Liquorice (Glycyrrhizaglabra): A Phytochemical and Pharmacological Review. *Phytother Res*. 2018;32(12):2325–2339. doi: 10.1002/ptr.6178.
29. Selyutina O.Y., Polyakov N.E. Glycyrrhizic Acid As a Multifunctional Drug Carrier – From Physicochemical Properties to Biomedical Applications: A Modern Insight on the Ancient Drug. *Int J Pharm*. 2019;559:271–279. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
30. Guo X.X., Yang W.N., Dong B.S., Shang J.W., Su S.B., Yan X.L., Zhang H. Glycyrrhetic Acid-Induced MiR-663a Alleviates Hepatic Stellate Cell Activation by Attenuating the TGF- β /Smad Signaling Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:3156267. doi: 10.1155/2020/3156267.
31. Fouladi S., Masjedi M., Ganjalikhani Hakemi M., Eskandari N. The Review of in vitro and in vivo Studies over the Glycyrrhizic Acid as Natural Remedy Option for Treatment of Allergic Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2019;18(1):1–11. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/1740>.
32. Liu B., Yang J., Wen Q., Li Y. Isoliquiritigenin, A Flavonoid From Licorice, Relaxes Guinea-Pig Tracheal Smooth Muscle in vitro and in vivo: Role of cGMP/PKG Pathway. *Eur J Pharmacol*. 2008;587(1–3):257–66. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.03.015.
33. Hocaoglu A.B., Karaman O., Erge D.O., Erbil G., Yilmaz O., Bagriyanik A., Uzuner N. Glycyrrhizin and Long-Term Histopathologic Changes in a Murine Model of Asthma. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2011;72(6):250–261. doi: 10.1016/j.curtheres.2011.11.002.
34. Мехтиев С.Н., Сорокина Л.Н., Мехтиева О.А. *Функциональные билиарные расстройства*. СПб.: ПСПбГМУ, 2018. 32 с.

References

1. Ivashkin V.T., Lapina T.L. (eds.). *Gastroenterology. National Leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 464 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html>.
2. Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Y.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.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
3. Zvyagintseva T.D., Gridnyova S.V. The Mechanisms of Development and Approaches to the Treatment of Sphincter of Oddi Dysfunction after Cholecystectomy. *Gastroenterologiya = Gastroenterology*. 2014;(2):77–81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21811592>.
4. Maev I.V., Vyuchnova E.S., Levchenko O.B. Dysfunction of the Biliary Tract: from Pathogenesis to the Choice of Optimal Therapy. *RMZH = RMI*. 2011;(28):1736–1741. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Dysfunkciya_biliarnogo_trakta_ot_patogeneza_k_vyboru_optimalnoy_terapii/.
5. Joy J.F., Haber S.L. Clinical Uses of Artichoke Leaf Extract. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(18):1904–1909. doi: 10.2146/ajhp070013.
6. Polunina T.E. Sphincter of Oddi dysfunction. Case history. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2019;(3):26–33. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-26-33.
7. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Kulikova Yu.R. Functional Disorder of the Sphincter of Oddi in the Practice of a Therapist. *Lechaschi Vrach*. 2017;(9). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436812>.
8. 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(12):2850–2863. doi: 10.1007/s10620-014-3342-9.
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.
10. 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.
11. Nasonova S.V., Tsvetkova L.I. Experience of Using Odeston in the Treatment of Chronic Diseases of the Gallbladder and Biliary Tract. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2000;10(3):87–90. (In Russ.)
12. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kagramanova A.V. Opiate Receptor Agonist Trimebutin in the Treatment of Functional Disorders of the Gallbladder and the Sphincter of Oddi. *Lechaschi Vrach*. 2014;(2):1–4. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899>.
13. 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/>.
14. Aggio L., Mastropaolo G., Di Mario F., Cannizzaro R., Naccarato R. Use of Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Functional Dyspepsia (A Double-Blind versus Placebo Study). *Minerva Dietol Gastroenterol*. 1986;32(3):303–306. (In Italian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3796872/>.

15. Alvisi V, Bettini L, Blasi A, D'Arienzo A, D'Ambrosi A, Di Simone A. et al. Analysis of the Symptomatology Components of Dyspepsia and Their Response to Treatment with Different Preparations of Ursodeoxycholic Acid. Controlled Multicenter Study. *Clin Ter.* 1983;107(4):291–295. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6230202/>.
16. May G.R., Sutherland L.R., Shaffer E.A. Efficacy of Bile Acid Therapy for Gallstone Dissolution: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7(2):139–148. doi: 10.1111/j.1365-2036.1993.tb00082.x.
17. Khalilova U.A., Skvortsov V.V., Lunkov M.V. Diagnosis and Treatment of Oddi's Sphincter Dysfunction. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;154(6):130–133. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/652>.
18. Zubov N.N., Kuvakin V.I., Umarov S.Z. *Statistics in Biomedicine, Pharmacy and Pharmaceuticals.* Moscow, Berlin: Direkt-Media; 2019. 386 p. doi: 10.23681/578236.
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. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
21. Pozo M.J., Camello P.J., Mawe G.M. Chemical Mediators of Gallbladder Dysmotility. *Curr Med Chem.* 2004;11(13):1801–1812. doi: 10.2174/092986704364955.
22. 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(21):2101–2109. doi: 10.1001/jama.2014.5220.
23. Simanenkova V.I., Sablin O.A., Lutaenko E.A., Ilchishina T.A. Possibilities of Using Ursodeoxycholic Acid (Urdox) for Biliary Dyskinesia. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of St Petersburg.* 2010;(2–3):23–26. (In Russ.) Available at: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP_2-3_2010_23-26_Simanenkova.pdf.
24. Alvisi V., Tralli M., Loponte A., D'Ambrosi A., Pavani F., Ruina M. Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Dyspeptic-Painful Disorders of Biliary Origin: Report of a Controlled Multicenter Study. *Clin Ter.* 1982;100(1):21–33. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6759007/>.
25. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic Review: Ursodeoxycholic Acid – Adverse Effects and Drug Interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):963–972. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
26. Realini S., Reiner M., Frigerio G. Treatment of Dyspeptic Disorders, Lithiasis and Biliary Dyskinesia with Ursodeoxycholic Acid. Analysis of a Controlled Multicenter Study. *Schweiz Med Wochenschr.* 1980;110(22):879–880. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6996086/>.
27. Okovityy S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlai D.A. Hepatoprotective Properties of Glycyrrhizic Acid. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;(12):96–108. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108.
28. Pastorino G., Cornara L., Soares S., Rodrigues F., Oliveira M.B.P.P. Liquorice (Glycyrrhizaglabra): A Phytochemical and Pharmacological Review. *Phytother Res.* 2018;32(12):2323–2339. doi: 10.1002/ptr.6178.
29. Selyutina O.Y., Polyakov N.E. Glycyrrhizic Acid As a Multifunctional Drug Carrier – From Physicochemical Properties to Biomedical Applications: A Modern Insight on the Ancient Drug. *Int J Pharm.* 2019;559:271–279. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
30. Guo X.X., Yang W.N., Dong B.S., Shang J.W., Su S.B., Yan X.L., Zhang H. Glycyrrhetic Acid-Induced MiR-663a Alleviates Hepatic Stellate Cell Activation by Attenuating the TGF- β /Smad Signaling Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:3156267. doi: 10.1155/2020/3156267.
31. Fouladi S., Masjedi M., Ganjalikhani Hakemi M., Eskandari N. The Review of in vitro and in vivo Studies over the Glycyrrhizic Acid as Natural Remedy Option for Treatment of Allergic Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2019;18(1):1–11. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/1740>.
32. Liu B., Yang J., Wen Q., Li Y. Isoliquiritigenin, A Flavonoid From Licorice, Relaxes Guinea-Pig Tracheal Smooth Muscle in vitro and in vivo: Role of cGMP/PKG Pathway. *Eur J Pharmacol.* 2008;587(1–3):257–266. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.03.015.
33. Hocaoglu A.B., Karaman O., Erge D.O., Erbil G., Yilmaz O., Bagriyanik A., Uzuner N. Glycyrrhizin and Long-Term Histopathologic Changes in a Murine Model of Asthma. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2011;72(6):250–261. doi: 10.1016/j.curtheres.2011.11.002.
34. Mekhtiev S.N., Sorokina L.N., Mekhtiyeva O.A. *Functional Biliary Disorders.* St Petersburg: Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 2018. 32 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Мехтиев Сабир Насреддинович, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; председатель гепатосекции Санкт-Петербургского общества терапевтов имени С.П. Боткина; главный врач, гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; sabirm@mail.ru

Мехтиева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; кардиолог, гастроэнтеролог, врач-терапевт, гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; olgam-pantera@mail.ru

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

Ухова Мария Владимировна, врач-терапевт, гастроэнтеролог, эндоскопист, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; meirl_102@mail.ru

Волнухин Артем Витальевич, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; volnuhin81@gmail.com

Information about the authors:

Sabir N. Mekhtiev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chairman of the Hepatology Section of the St. Petersburg Society of General Practitioners named after S.P. Botkin; Head Physician, Expert Gastroenterology Center; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; sabirm@mail.ru

Olga A. Mekhtieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology by Academician Chernorutsky with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Cardiologist, Gastroenterologist, General Practitioner, Expert Gastroenterology Center; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; olgam-pantera@mail.ru

Zinab M. Ibragimova, General Practitioner, Gastroenterologist, Ultrasound Doctor, Expert Gastroenterology Center; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; ziya.valdman@gmail.com

Mariya V. Ukhova, Therapist, Gastroenterologist, Endoscopist, Expert Gastroenterology Center; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; meirl_102@mail.ru

Artem V. Volnukhin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; volnuhin81@gmail.com

Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ

О.В. Князев^{1,2,3}, ORCID: 0000-0001-7250-0977, oleg7@bk.ru

А.В. Каграманова¹, ORCID: 0000-0002-3818-6205, kagramanova@me.com

А.А. Лищинская¹, ORCID: 0000-0001-7891-2702, lalbib@inbox.ru

¹ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30

³ Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адиля, д. 2

Резюме

Введение. Лечение больных язвенным колитом требует постоянной противорецидивной терапии. Базисными препаратами первой линии при лечении легких и среднетяжелых форм ЯК для купирования обострения и индукции ремиссии, а также для поддержания ремиссии являются месалазины.

Целью настоящей работы было сравнение эффективности лечения больных язвенным колитом с левосторонним и тотальным поражением средней степени тяжести, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии и месалазин ММХ в комбинации с месалазинами в виде микроклизм и суппозиторий.

Материалы и методы. Проведен сравнительный клинический анализ результатов лечения больных среднетяжелого течения ЯК, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии (1-я группа) и месалазин ММХ в комбинации с месалазинами для местного применения (микроклизмы, суппозитории) (2-я группа). Обследовано 40 больных ЯК в 1-й группе и 46 – во 2-й группе.

Результаты и обсуждение. Через 2 нед. от начала терапии месалазином ММХ 92,8% пациентов 1-й группы ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение им в качестве монотерапии (без микроклизм и суппозиторий). Во 2-й группе 95,6% пациентов ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение с местными формами месалазинов (микроклизмы и суппозитории). Через 12 нед. у 54,3% из 35 больных 1-й группы, ответивших на терапию месалазином ММХ, достигнута клиническая ремиссия, у 45,7% – клинко-эндоскопическая ремиссия. Индекс Мейо снизился с $8,0 \pm 0,17$ до $2,3 \pm 0,3$ балла. У больных ЯК 2-й группы через 12 нед. у 57,1% пациентов, ответивших на терапию месалазином ММХ, достигнута клиническая ремиссия, у 42,9% – клинко-эндоскопическая ремиссия. Индекс Мейо снизился с $7,85 \pm 0,14$ до $2,4 \pm 0,3$ балла. Статистически значимой разницы в уровне лабораторных показателей в группах больных через 12 и 52 нед. не было ($p > 0,05$).

Вывод. Длительный непрерывный прием месалазина ММХ у пациентов со среднетяжелым ЯК левосторонним и тотальным поражением в течение года в качестве монотерапии сопоставим по своей эффективности с комбинированной терапией месалазином ММХ и местными формами месалазина.

Ключевые слова: язвенный колит, месалазин ММХ, схема лечения, терапия, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А. Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ. *Медицинский совет.* 2021;(5):113–123. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy of MMX mesalazine therapy for moderate ulcerative colitis

Oleg V. Knyazev^{1,2,3}, ORCID: 0000-0001-7250-0977, oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova¹, ORCID: 0000-0002-3818-6205, kagramanova@me.com

Albina A. Lishchinskaya¹, ORCID: 0000-0001-7891-2702, lalbib@inbox.ru

¹ Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

² Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia

³ Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

Abstract

Introduction. Treatment of patients with ulcerative colitis (UC) requires continuous anti-relapse therapy. Mesalazines are the first-line disease-modifying drugs for the treatment of mild to moderate UC to manage exacerbations and to induce and maintain remission.

This paper is aimed at comparing the efficacy of treatment of patients with pancolitis and left-sided ulcerative colitis of moderate severity, who received MMX mesalazine as monotherapy and MMX mesalazine combined with mesalazines in the form of microclysters and suppositories.

Materials and methods. A comparative clinical evaluation of the outcomes of treatment of patients with moderate UC who received MMX mesalazine as monotherapy (group 1) and MMX mesalazine combined with topical mesalazine (microclysters, suppositories) (group 2) was carried out. 40 patients with UC (group 1) and 46 (group 2) were examined.

Results and discussion. Two weeks after MMX mesalazine therapy initiation, 92.8% of patients in group 1 responded to MMX mesalazine therapy and continued using the drugs as monotherapy (without microclysters and suppositories). In group 1, 95.6% of patients responded to MMX mesalazine therapy and continued treatment with topical mesalazines (microclysters and suppositories). At week 12, 54.3% of 35 patients in group 1, who responded to MMX mesalazine therapy, achieved clinical remission, 45.7% achieved clinical endoscopic remission. The Mayo Score decreased from 8.0 ± 0.17 to 2.3 ± 0.3 points. At week 12, 57.1% of patients with UC in group 2, who responded to MMX mesalazine therapy, achieved clinical remission, and 42.9% achieved clinical and endoscopic remission. The Mayo Score decreased from 7.85 ± 0.14 to 2.4 ± 0.3 points. There was no statistically significant difference in the level of laboratory findings between the groups of patients at 12 weeks and at 52 weeks ($p > 0.05$).

Conclusion. The long-term continuous administration of MMX mesalazine in patients with pancolitis and left-sided ulcerative colitis of moderate severity as monotherapy during the year is comparable in its efficacy with combined MMX mesalazine therapy and topical forms of mesalazine.

Keywords: mesalazines, mesalazine MMX, treatment scheme, therapy, ulcerative colitis

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A. Evaluation of the efficacy of MMX mesalazine therapy for moderate ulcerative colitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):113–123. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки, распространяющимся от прямой кишки в проксимальном направлении, и внекишечными (системными) проявлениями [1].

ЯК относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля по причине рецидивирующего течения, частых осложнений и серьезного прогноза [1].

Эпидемиологические исследования последних десятилетий свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ЯК, а также больших расходах на лечение больных. В США, где распространенность ЯК составляет 286 на 100 000 человек, общая годовая стоимость лечения заболевания составляет от 8,1 до 14,9 млрд долл. [2, 3]. Самый высокий уровень ЯК наблюдался в странах Северной Европы – до 505 на 100 000 населения, стоимость лечения пациентов с ЯК колеблется от 12 до 29,1 млрд евро. Заболеваемость мужчин и женщин сопоставима, причем пик заболеваемости приходится на социально активный возраст от 20 до 40 лет [4].

Протяженность поражения в кишке при ЯК оценивают в соответствии с Монреальской классификацией, согласно которой выделяют дистальный колит (проктит), левосторонний колит и тотальный колит (панколит) [5].

В европейской популяции доля больных ЯК с дистальным поражением (проктитом) значительно колеблется от 27 до 60% в зависимости от страны и периода времени [6, 7]. В Нидерландах средняя частота ЯК составляет 10 на 100 000 человеко-лет, только 23% этих пациентов имели язвенный проктит (ЯП) [8]. Частота ЯК в Северной Франции – 3,2 на 100 000 человеко-лет, 35% из этих пациентов имели только ЯП [9]. Более высокая частота была

зарегистрирована в Исландии, при этом частота ЯК составила 11,7 на 100 000 человеко-лет и 54% имели ЯП [10].

В проспективных исследованиях отмечено увеличение протяженности поражения в течение 1 и 5 лет наблюдения [11, 12].

Частота госпитализации при ЯП составляет 13% по сравнению с 75% при тотальном колите и 25% при проктосигмоидите. Более того, 5-летний риск колэктомии при ЯП или тотальном колите составляет 2–9 и 30–44% соответственно [13]. Также риск колоректального рака при ЯП достаточно низкий, от 0 до 12% после 30 лет заболевания, тогда как при тотальном колите риск составляет 4–47% [14]. Установлено, что при ЯП риск распространения воспалительного процесса проксимальнее составляет 40% при длительности заболевания 10 лет [5].

Эпидемиологическое исследование ESCApe показало сопоставимую частоту всех трех вариантов протяженности поражения кишки в Российской Федерации: проктита – 33%, левостороннего колита – 38%, тотального колита – 29%. В исследовании ESCApe-2 частота левосторонних форм была сопоставимой с ESCApe, а доля больных ЯП составила 11%, что в 3 раза меньше. Соответственно, увеличилась доля больных с тотальным колитом – 55% [15]. В целом оба исследования показали: в РФ преобладают формы ЯК с распространенным характером воспаления – левосторонним и тотальным [15].

Согласно положениям зарубежных и российских рекомендаций, базисными средствами для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры (ИС) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [16–20].

Для поддержания ремиссии больной должен оставаться на постоянной противорецидивной терапии [16]. Тем не менее у половины больных ЯК рецидивирует

в течение первого года после установления диагноза, ремиссия в течение 3–7 лет сохраняется лишь у 1/4 больных, а ежегодные рецидивы наблюдаются у 1/5 из них. Только у половины больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении 5 лет. Примерно 20% больных переносят колэктомию в течение 10 лет, 30% – в течение 25 лет. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются у 10–20% пациентов [21].

Традиционными препаратами первой линии при лечении легких и среднетяжелых формах ЯК для купирования обострения и индукции ремиссии, а также для поддержания ремиссии являются препараты 5-АСК [22].

Механизм действия аминосалицилатов обусловлен ингибированием медиаторов воспаления (производных арахидоновой кислоты и провоспалительных цитокинов), участвующих в реализации межклеточных взаимодействий и развитии воспаления при ВЗК. Высокие дозы 5-АСК и сульфасалазина подавляют продукцию простагландинов, а низкие могут ее стимулировать [23], т. к. простагландины при ВЗК играют такую же протективную роль для слизистой оболочки кишечника, как и для слизистой оболочки желудка при язвенной болезни.

Наибольшее распространение как за рубежом, так и в России получили месалазины, которые используются для лечения и профилактики рецидивов ЯК и имеют минимум побочных эффектов, связанных с индивидуальной непереносимостью препарата. Однако достижение ремиссии ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК). При приеме внутрь месалазин быстро и практически полностью метаболизируется эпителиоцитами тонкой кишки до неактивного метаболита N-ацетил-5-АСК. Для обеспечения максимального терапевтического эффекта в просвете толстой кишки препараты месалазина непрерывно эволюционировали, появлялись новые лекарственные формы, обеспечивающие постоянный рост эффективности терапии ВЗК, в т. ч. формы с замедленным высвобождением 5-АСК. Фармакологические технологии обеспечивают прицельную доставку месалазина к пораженному участку,

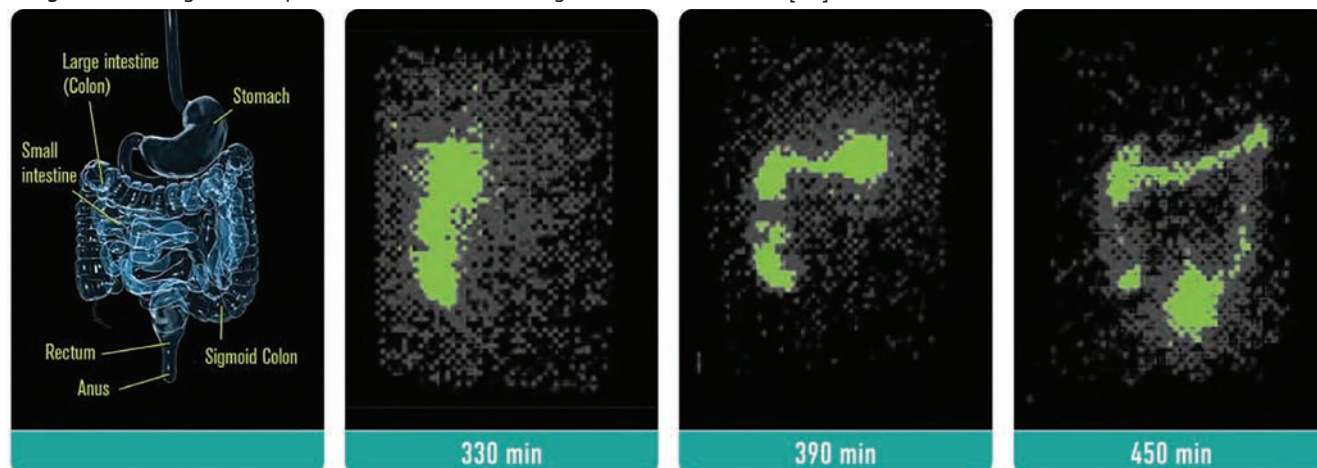
поддерживая его высокую концентрацию на всем протяжении толстой кишки [24].

Для обеспечения данных целей создана ММХ-система доставки месалазина. ММХ-система (мультиматричная) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited. С ноября 2011 г. новый препарат месалазина с ММХ-технологией доступен в Российской Федерации. Назначение месалазина ММХ показано для индукции клинической и эндоскопической ремиссии у пациентов с легким течением и средней тяжестью ЯК в обострении, а также для поддержания ремиссии заболевания. Система доставки месалазина ММХ включает: pH-зависимую оболочку, которая разрушается в терминальном отделе подвздошной кишки при $\text{pH} \geq 6,8$, что обеспечивает длительное воздействие месалазина на слизистую оболочку толстой кишки; гидрофильную матрицу, которая при взаимодействии с кишечным содержимым формирует вязкую гелеобразную массу, обеспечивающую медленное равномерное высвобождение месалазина и липофильную матрицу, обеспечивающую гидрофобную среду и адгезию месалазина к СОТК [24]. Препарат месалазина ММХ обеспечивает равномерное распределение месалазина, на всем протяжении толстой кишки. Результаты исследования демонстрируют, что спустя 330 мин происходит высвобождение вещества в восходящей и/или в поперечной ободочной кишке; через 390 и 450 мин месалазин распределяется по всей кишке вследствие постепенного высвобождения вещества из отдельных частиц системы (рис. 1) [25].

Месалазин ММХ назначают 1 раз в день в дозе 1200/2400/4800 мг месалазина в отличие от других пероральных препаратов месалазина, которые доступны в форме таблеток в дозе по 400 или 500 мг, их необходимо принимать 3–4 раза в день. Назначение больших дозировок с большей вероятностью вызывает ремиссию заболевания. У препарата месалазина ММХ наибольшие возможные максимальные дозировки (по инструкции) среди всех месалазинов, зарегистрированных на территории РФ. Обычный режим приема препарата Месалазин ММХ –

● **Рисунок 1.** Равномерное распределение месалазина на всем протяжении толстой кишки [25]

● **Figure 1.** Homogeneous spread of mesalazine throughout the entire colon [25]



ежедневное однократное употребление 2 или 4 таблеток, что улучшает приверженность пациента при сравнении с другими вариантами лечения и, таким образом, снижает риск развития рецидива заболевания, уменьшает потребность в хирургических вмешательствах, госпитализации и связанных с этим экономических затрат на лечение больных ЯК [26].

Ряд исследований доказал, что месалазин ММХ оказался более эффективным по сравнению с плацебо в отношении индукции клинической и эндоскопической ремиссии у больных ЯК [27–29]. С. Pranter et al. показали, что месалазин ММХ и не ММХ-месалазин одинаково эффективны и безопасны в качестве поддерживающей терапии в течение года наблюдения [30].

Последние руководства ЕССО сообщают о том, что топические формы месалазина в комбинации с пероральным месалазином позволяют достичь лучших результатов, при этом отмечают 2-й уровень доказательности в соответствии с Оксфордским центром доказательной медицины [31].

Так как эффективность месалазина ММХ при ЯП отдельно или в комбинации с ректальным месалазином никогда ранее не оценивалась, было проанализировано 349 медицинских карт пациентов с ЯК, наблюдаемых в период с 2010 по 2016 г. в Университетской клинике г. Казерта, Италия [32].

В ретроспективном исследовании А. Cuomo et al. продемонстрирована большая эффективность комбинированной терапии месалазина ММХ 1,2 г с ректальным месалазином по сравнению с ректальной формой месалазина в индукции ремиссии ЯП легкой или средней степени тяжести (первичная конечная точка). Вторичной конечной точкой этого исследования была оценка влияния комбинированной терапии на распространенность воспаления в течение 6 мес. по сравнению с ректальной формой месалазина. Исследование продемонстрировало, что терапия пероральным месалазином ММХ или только ректально месалазином одинаково коррелирует с клинической ремиссией у больных ЯП [32].

Важным выводом данного исследования стало заключение, что комбинированная терапия пероральным месалазином ММХ и ректальным месалазином приводит к существенному снижению распространения воспалительного процесса проксимально по сравнению с применением только ректальных форм месалазина. Комбинированное применение перорального ММХ-месалазина и ректальных форм месалазина может стать стандартом лечения больных ЯП, что требует изучения в будущих проспективных исследованиях [32].

Однако отсутствуют исследования сравнительной оценки эффективности лечения больных ЯК с левосторонним и тотальным поражением средней степени тяжести, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии и месалазин ММХ в комбинации с месалазинами для местного применения (микроклизмы, суппозитории).

Цель работы: сравнить эффективность лечения больных ЯК с левосторонним и тотальным поражением средней степени тяжести, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии и месалазин ММХ в комбинации

с месалазинами для местного применения (микроклизмы, суппозитории).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» был проведен сравнительный клинический анализ результатов лечения больных со среднетяжелым течением ЯК, получающих месалазин ММХ в качестве монотерапии и месалазин ММХ в комбинации с месалазинами для местного применения (микроклизмы, суппозитории).

Диагноз «ЯК» установлен на основании колоноскопии, лучевых методов диагностики, гистологического исследования, а также исключен инфекционный генез колита.

Было обследовано 40 больных ЯК, получавших месалазин ММХ в качестве монотерапии (1-я группа), из них 19 (47,5%) мужчин и 21 (52,5%) женщина. Возраст больных составил от 19 до 61 года, в среднем $35,2 \pm 1,56$ года.

Эффективность терапии в 1-й группе больных сравнили с 46 пациентами ЯК, получавших месалазин ММХ *per os* и местно в виде суппозитория, содержащих 1 г месалазина, или в виде микроклизм, содержащих 2 г месалазина (2-я группа). Во 2-й группе было 25 (54,3%) мужчин и 21 (45,7%) женщина. Возраст больных составил от 18 до 59 лет, в среднем так же, как и в 1-й группе, – $35,8 \pm 1,44$ года.

Все больные обеих групп – 86 (100,0%), включенные в исследование, имели среднетяжелую степень заболевания, согласно критериям Truelove – Witts [33]:

- частота стула ≥ 4 раз в сутки;
- пульс ≤ 90 уд/мин;
- температура тела $\leq 37,5$ °C;
- уровень Hb ≥ 105 г/л;
- СОЭ ≤ 30 мм/ч;
- уровень С-реактивного белка не выше 30 мг/л.

Основные демографические, клинические и лабораторные характеристики больных ЯК обеих групп представлены в *табл. 1*.

Лечебные мероприятия включали в себя назначение лекарственных препаратов, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида консервативного лечения определялся тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Целью терапии является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 нед. после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, и/или развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения [1].

Конечные точки исследования

В качестве конечных точек исследования, т. е. показателей эффективности терапии, были использованы: 1) ответ на терапию через 2 нед. от начала терапии;

● **Таблица 1.** Характеристики больных ЯК 1-й и 2-й групп и средние значения основных показателей активности воспалительного процесса

● **Table 1.** Characteristics of patients with UC in groups 1 and 2 and mean values of key indicators of the inflammatory process activity

Показатели	1-й группа	2-я группа	p
Пол (м/ж), n (%)	19 (47,5%) / 21 (52,5%)	25 (54,3%) / (45,7%)	
Возраст (лет)	35,2 ± 1,56*	35,8 ± 1,44*	>0,05
Длительность заболевания (годы)*	5,2 ± 0,6 (2–7)	4,8 ± 0,4 (2–12)	
Характер течения			
Хроническое непрерывное течение, n (%)	8 (20,0%)	9 (19,6%)	>0,05
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	32 (80,0%)	37 (80,4%)	>0,05
Распространенность поражения			
Левосторонний колит, n (%)	15 (37,5%)	18 (39,1%)	>0,05
Тотальный колит, n (%)	25 (62,5%)	28 (59,9%)	>0,05
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	8,05 ± 0,18*	7,85 ± 0,15*	>0,05
Гемоглобин, г/л	113,8 ± 1,27*	112,1 ± 1,14*	>0,05
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	12,75 ± 0,46*	12,5 ± 0,43*	>0,05
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	457,3 ± 15,5*	462,4 ± 12,5*	>0,05
СОЭ, мм/ч	21,67 ± 0,89*	20,9 ± 0,9*	>0,05
СРБ, мг/л	15,24 ± 1,02*	14,6 ± 0,98*	>0,05
Сывороточное железо, мкмоль	7,4 ± 0,53*	7,5 ± 0,5*	>0,05
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1134,7 ± 69,9*	1102,4 ± 76,4*	>0,05
Длительность ремиссии до момента включения в исследование			
<12 мес.	8 (20,0%)	6 (13,0%)	>0,05
12–24 мес.	22 (55,0%)	26 (56,5%)	>0,05
>24 мес.	10 (25,0%)	14 (30,5%)	>0,05
Предшествующая терапия			
Иммуносупрессоры	2 (5,0%)	0 (0,0%)	
Анти-ФНО-α	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Глюкокортикостероиды	7 (17,5%)	5 (10,9%)	
Антибактериальные препараты	18 (45,0%)	19 (41,3%)	
Пре- и пробиотики	15 (37,5%)	25 (54,3%)	
Топические стероиды	1 (2,5%)	4 (8,7%)	
Местные формы 5-АСК	0 (0,0%)	46 (100%)	

* Средняя ± стандартная ошибка.

2) достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении полугода и года после начала терапии; 3) отсутствие повторных госпитализаций по поводу обострения ЯК и колэктомии в течение года после начала терапии.

Клиническая ремиссия констатировалась при исчезновении примеси крови в стуле и снижении частоты дефекаций до 3 раз в сутки и менее.

Первичные конечные точки в данном исследовании – клинический ответ на проводимую терапию месалазином через 2 нед. от начала лечения, необходимость назна-

чения глюкокортикостероидов, снижение уровня основных показателей активности воспалительного процесса (С-РБ, СОЭ, фекального кальпротектина (ФКП)), позволяющих продолжить терапию препаратами 5-АСК.

Вторичные конечные точки – количество пациентов, у которых сохранялась ремиссия за период наблюдения, включая 52 нед. (частота поддержания ремиссии), по индексу Мейо (клинико-эндоскопическому), уровню гемоглобина, лейкоцитов, лейкограмме, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, С-РБ, сывороточного железа, ФКП с интервалом 12 нед. (табл. 2) [16]. Частота поддержания ремиссии вычислялась

- **Таблица 2.** Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо)
 ● **Table 2.** The severity of the attack according to the UC activity index (Mayo score)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2/д больше обычной	На 3–4/д больше обычной	на 5/д больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние
Среднетяжелая и тяжелая атаки констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше				

по сумме количества пациентов ЯК в стадии ремиссии при включении в исследование и сохраняющих ремиссию во время всего периода наблюдения. Число рецидивов – количество рецидивов в год от момента включения пациентов в ремиссии или при включении в исследование пациентов с активной стадией заболевания от первой ремиссии после индукции. Длительность поддержания ремиссии – количество дней от включения пациентов в ремиссии или от индукции ремиссии при активной стадии до первого рецидива или ухудшения самочувствия.

В связи с тем что согласно руководству по лечению ЯК рекомендуют различные режимы дозирования и приема пероральных препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии у пациентов ЯК, в данном исследовании мы использовали дозу, при которой была достигнута или поддерживалась ремиссия заболевания, а именно 4,8 г/сут месалазина ММХ. Период наблюдения за пациентами составил 48–56 нед. Пациентов наблюдали в стационаре в течение 10–14 дней, затем они посещали врача-гастроэнтеролога по месту жительства или в клиничко-диагностическом отделении ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» каждые 2 нед. до 12 нед. включительно, затем каждые 8 нед. Кроме этого, во время периода наблюдения также изучали факторы риска развития рецидива ЯК.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003; Statistica v. 6,0; Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998. Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применялся t-критерий Стьюдента. При определении рисков рецидива ЯК по методике «заболеваемость» учитывали новые случаи исходов (рецидивов), возникших за время наблюдения в обеих группах больных.

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder [34] применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многие клинические рекомендации рассматривают препараты 5-АСК в качестве терапии первой линии как

для индукции, так и для поддержания ремиссии при легком и умеренном ЯК в комбинации с ректальными формами месалазинов в дозе 1 г/сут [32, 35].

Данные рекомендации основаны на обзоре 38 клинических исследований, подтверждающих превосходство данной терапии над плацебо у пациентов с дистальным ЯК для индукции ремиссии и эндоскопического, гистологического ответа [36].

Положительная динамика наблюдалась к концу 2-й нед. приема препарата месалазин ММХ у 37 пациентов 1-й группы и 44 пациентов 2-й группы. У пациентов уменьшилась частота стула, исчезла примесь крови в кале, прекратились тенезмы. В анализах крови отмечалось снижение уровня лейкоцитов и палочкоядерного сдвига, СОЭ, уровня СРБ.

Через 2 нед. от начала терапии месалазином ММХ 37 (92,8%) из 40 пациентов 1-й группы ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение им в качестве монотерапии (без микроклизм и суппозитория).

Во 2-й группе 44 (95,6%) из 46 пациентов ответили на терапию месалазином ММХ и продолжили лечение в комбинации с местными формами месалазинов (микроклизмы и суппозитории) в дозах, рекомендуемых национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных ЯК. При полученном ответе на терапию, направленную на купирование обострения ЯК, пролонгировали до 12 нед. [16].

В 1-й группе 3 пациента (7,5%) не ответили на терапию. В связи с отсутствием положительной динамики, продолжавшейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, повышением уровня СРБ, СОЭ, прокальцитонина, ФКП пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями [16], во 2-й группе пациентов, которым была назначена терапия месалазином ММХ, не ответили на терапию 2 пациента (4,3%).

В течение последующих 8 нед. у 2 (5%) пациентов 1-й группы была зафиксирована отрицательная динамика на фоне проводимой терапии – участился стул, повторно появились патологические примеси, отмечено повышение температуры до 37,6–37,8 °С.

Через 4 нед. от начала терапии у всех больных ЯК, ответивших на терапию, независимо от степени выраженности воспаления и локализации процесса частота стула сократилась до 2–4 раз в сутки, исчезла примесь крови в стуле, тенезмы и императивные позывы. В клинических анализах крови большинство показателей имели нор-

мальные и субнормальные показатели. У 30% больных со средней степенью активности ЯК эндоскопический индекс по Schroeder снизился до 1–2 баллов (слизистая бледно-розовая, гладкая, очагово гиперемирована, с единичными мелкими псевдополипами; контактная кровоточивость отсутствует; сосудистый рисунок сохранен, перестроен) – неполная ремиссия ЯК.

За период наблюдения от 4 до 12 нед. от начала терапии месалазином ММХ среди пациентов 2-й группы потеря ответа на проводимую терапию также отмечена у 2 (4,3%) пациентов с ЯК.

Следует отметить, что все пациенты, которые недостаточно ответили на терапию месалазином ММХ, имели тотальное поражение и хронический непрерывный характер течения ЯК.

Трем пациентам была назначена терапия ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями, а одному пациенту, в связи с тем, что он уже имел несколько курсов терапии ГКС и ИС в анамнезе, начата терапия генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению.

Через 12 нед. у 19 (54,3%) из 35 больных 1-й группы, ответивших на терапию месалазином ММХ, достигнута клиническая ремиссия, у 16 (45,7%) – клинко-эндоскопическая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с $8,0 \pm 0,17$ до $2,3 \pm 0,3$ балла.

У больных ЯК 2-й группы через 12 нед. у 24 (57,1%) из 42, ответивших на терапию месалазином ММХ, достигнута клиническая ремиссия, у 18 (42,9%) – клинко-эндоскопическая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с $7,85 \pm 0,14$ до $2,4 \pm 0,3$ балла. Динамика основных лабораторных показателей представлена в *табл. 3*.

Через 26 нед. мы провели интегрированный анализ исследования противорецидивной и поддерживающей терапии больных ЯК. Поддерживающая фаза следовала сразу через 12 нед. после противорецидивной терапии. Индекс Мейо в группе больных сохранялся в среднем на уровне 2,2–2,3 балла. Увеличилось количество больных с заживлением слизистой оболочки кишки до 19 пациентов ЯК в 1-й группе и до 22 пациентов во 2-й. Таким образом, заживление слизистой оболочки кишки достигнуто у 50% больных ЯК как в 1-й группе, так и во 2-й. Основные клинко-лабораторные показатели в среднем оставались в пределах референсных значений (*табл. 4*).

Через 10 мес. от начала терапии месалазином ММХ у одного больного (2,8%), достигшего клинической ремиссии ЯК, произошел рецидив заболевания: индекс Мейо повысился до 9 баллов, частота стула до 6–8 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 105 г/л, лейкоциты – $13 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $545 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 32 мм/ч, СРБ – 31 мг/л, сывороточное железо –

● **Таблица 3.** Динамика клинко-лабораторных показателей в группах больных язвенным колитом через 12 и 52 нед.

● **Table 3.** Changes in clinical and laboratory findings in the groups of patients with ulcerative colitis at 12 weeks and at 52 weeks.

N п/п	Показатели	Исходные показатели		12 нед.		52 нед.	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	Индекс Мейо (клинко-эндоскопический), баллы	$8,05 \pm 0,2$	$7,85 \pm 0,14$	$2,3 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,3$
	Гемоглобин, г/л	$113,8 \pm 1,3$	$112,0 \pm 1,14$	$121,3 \pm 1,7$	$120,2 \pm 1,9$	$120 \pm 1,6$	$120 \pm 1,7$
	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$12,7 \pm 0,5$	$12,5 \pm 0,43$	$8,1 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,3$
	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$457,13 \pm 15,5$	$462,4 \pm 12,5$	$294,1 \pm 11,2$	$301,4 \pm 11,9$	$270 \pm 9,3$	$290 \pm 10,0$
	СОЭ, мм/ч	$21,7 \pm 0,9$	$21,8 \pm 0,9$	$17,3 \pm 1,0$	$15,9 \pm 1,0$	$19,6 \pm 0,9$	$16,8 \pm 0,7$
	СРБ, мг/л	$15,2 \pm 1,0$	$16,6 \pm 0,9$	$6,74 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,7$	$7,5 \pm 0,9$
	Сывороточное железо, мкмоль/л	$7,4 \pm 0,5$	$8,5 \pm 0,5$	$14,7 \pm 0,75$	$13,1 \pm 0,7$	$12,7 \pm 0,5$	$11,1 \pm 0,4$
	Фекальный кальпротектин, мкг/г	$1134,7 \pm 69,9$	$1102,4 \pm 76,4$	$373,7 \pm 73,7$	$343,9 \pm 66,4$	$410,8 \pm 45,1$	$520 \pm 68,6$

● **Таблица 4.** Частота рецидивов в группах пациентов, получающих препараты 5-АСК в течение 12, 26 и 52 нед.

● **Table 4.** Recurrence rates in the groups of patients receiving 5-ASA drugs for 12, 26 and 52 weeks.

	1-я группа		2-я группа		ОР	95% ДИ	p
	Ремиссия/ п/%	Отсутствие ответа на терапию/рецидив/п/%	Ремиссия/ п/%	Отсутствие ответа на терапию/рецидив/п/%			
12 нед.	35/87,5%	5/12,5%	42/91,3%	4/8,7%	1,438	0,414– 4,991	0,566
26 нед.	35/87,5%	5/12,5%	42/91,3%	4/8,7%	1,438	0,414– 4,991	0,566
52 нед.	34/85,0%	6/15,0%	40/86,9%	6/13,1%	1,15	0,403– 3,284	0,794

5,8 мкмоль/л, уровень фекального кальпротектина составил > 1800 мкг/г. Больному назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах.

Во 2-й группе пациентов в период между 8 и 11 мес. наблюдения рецидив произошел у двух больных ЯК (4,7%), достигших клинической ремиссии ЯК. Индекс Мейо повысился до 10 и 12 баллов, частота стула до 8–12 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 101 и 96 г/л, лейкоциты – 11×10^9 /л и 14×10^9 /л, тромбоциты 410×10^9 /л и 480×10^9 /л, СОЭ – 35 мм/ч и 42 мм/ч, СРБ – 24 мг/л и 38 мг/л соответственно, уровень фекального кальпротектина составил в обоих случаях > 1800 мкг/г. Одному больному назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах, второму терапия ГИБП.

Таким образом, через год от начала монотерапии месалазином MMX клиническая ремиссия сохранялась у 15 (40,5%) больных из 37, ответивших на терапию, клиничко-эндоскопическая ремиссия – у 19 (51,4%) пациентов с ЯК, у трех (8,1%) произошел рецидив в течение года наблюдения.

Во второй группе больных ЯК, получавших месалазин MMX в комбинации с местными формами месалазинов (микроклизмы и суппозитории), клиническая ремиссия сохранялась у 18 (42,8%) больных из 42, ответивших на терапию, клиничко-эндоскопическая ремиссия – у 22 (52,4%) пациентов с ЯК, у 2 (4,8%) произошел рецидив в течение года наблюдения. При сравнении продолжительности ремиссии среди пациентов ЯК, получавших месалазин MMX в качестве монотерапии, и пациентов, получавших месалазин MMX с местными формами месалазинов (микроклизмы и суппозитории), статистически достоверной разницы не было ($p = 0,794$) (табл. 4).

За год наблюдения в обеих группах больных, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания. Безопасность и переносимость являются важными аспектами поддерживающей терапии. Приведенный нами анализ также продемонстрировал, что месалазин MMX в дозе 4800 мг хорошо переносится у пациентов с ЯК, непредвиденные нежелательные реакции отсутствовали.

H. Ito et al. [37] сообщали о поддержании ремиссии в течение 1 года у 76–80% пациентов, принимающих пероральные формы 5-АСК.

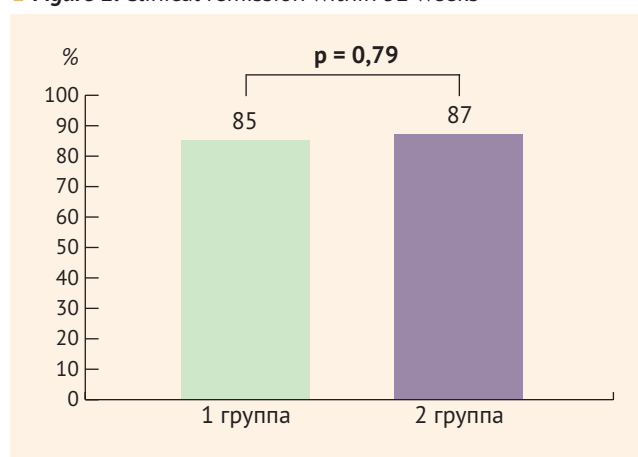
В нашем исследовании, которое было наблюдательным, частота поддержания ремиссии на 52-й нед. у пациентов, принимающих пероральный месалазин MMX в дозе 4,8 г/сут, составила более 80%: 85% для монотерапии месалазином MMX, около 87% для комбинированной терапии месалазином MMX с местными формами месалазина. Было продемонстрировано отсутствие различия между группами в сохранении ремиссии в течение года ($p = 0,79$, рис. 2).

Факторы, влияющие на рецидив заболевания

Согласно литературным данным, наиболее высокий риск рецидива ЯК имеют пациенты, у которых длительность ремиссии до включения в исследование составляет

● **Рисунок 2.** Клиническая ремиссия в течение 52 нед.

● **Figure 2.** Clinical remission within 52 weeks



12 мес. и менее, а также пациенты ЯК с тотальным поражением [38]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании.

Из шести пациентов 1-й группы, которые не ответили на терапию месалазином MMX и у которых произошел рецидив ЯК в течение 52 нед., в четырех случаях (75,0%) это были больные с длительностью ремиссии менее года (ОР 8,0 [95% ДИ 1,76–36,2], $p = 0,002$).

Во 2-й группе в 100% случаев рецидив также произошел среди пациентов, находившихся в ремиссии 12 мес. и менее ($p < 0,001$). И наоборот, значительно более длительное поддержание ремиссии было отмечено у пациентов с предшествующей сохраняющейся ремиссией от 12 до 24 мес.

Следует отметить, что 75% ($n = 9$) пациентов, не ответивших на терапию и имевших рецидив ЯК, произошедший в течение 52 нед. наблюдения в обеих группах, имели тотальное поражение (ОР 1,95 [95% ДИ 0,56–6,61], $p = 0,282$) и 83,3% ($n = 10$) не достигли полного заживления СОТК, т. е. не достигли клиничко-эндоскопической ремиссии ($p = 0,004$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают данные многих авторов о том, что месалазин является препаратом первой линии лечения ЯК средней степени тяжести. Лечение активного ЯК легкой и средней степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина в сочетании с местным месалазином [16].

Длительный непрерывный прием месалазина MMX у пациентов со среднетяжелым ЯК левосторонним и тотальным поражением в течение года в качестве монотерапии сопоставим по своей эффективности с комбинированной терапией месалазином MMX и местными формами месалазина (микроклизмы, суппозитории).

Согласно литературным данным, наиболее высокий риск рецидива ЯК имеют пациенты, у которых длительность ремиссии до включения в исследование составляет 12 мес. и менее, а также пациенты с ЯК с тотальным поражением, что подтверждают результаты нашего исследования.

В нашем исследовании в анализируемые группы были включены больные ЯК, которые достигли полной клинико-эндоскопической ремиссии, а также, возможно, и те, у кого не было достигнуто полного заживления слизистой оболочки кишки. Чтобы подтвердить наши выводы о сопоставимости монотерапии месалазином MMX с комбинированной терапией месалазином MMX и месалазином местного (микроклизмы, суппозитории, ректальная пена) применения, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования.

Следует отметить, что работы, оценивающие эффективность месалазинов в период обострения заболевания и для поддержания ремиссии, весьма противоречивы, несмотря на большой клинический опыт применения данной группы препаратов. Данной проблеме необходимо посвятить отдельное исследование.



Поступила / Received 02.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 24.03.2021

Принята в печать / Accepted 25.03.2021

Список литературы

- Хатков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., Михайлянц Г.С., Атрощенко А.О., Ручкина И.Н. *Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга*. М.: Вита-ПРЕСС; 2017. 120 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008829975>.
- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
- Cohen R.D., Yu A.P., Wu E.Q., Xie J., Mulani P.M., Chao J. Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(7):693–707. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x.
- Baghaei A., Emami M.H., Adibi P., Tavakkoli H., Daghighzadeh H., Tamizifar B. et al. Inflammatory Bowel Disease Registry and Monitoring: Feasibility Study and Application (Isfahan Inflammatory Bowel Disease Surveillance Project). *Int J Prev Med*. 2019;10:190. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_316_17.
- Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(SA):5A–36A. doi: 10.1155/2005/269076.
- Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P.L.; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322–337. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
- Jess T., Riis L., Vind I., Winther K.V., Borg S., Binder V. et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481–489. doi: 10.1002/ibd.20036.
- Russel M.G., Dorant E., Volovics A., Brummer R.J., Pop P., Muris J.W. et al. High incidence of inflammatory bowel disease in the Netherlands: results of a prospective study. The South Limburg IBD Study Group. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):33–40. doi: 10.1007/BF02236893.
- Gower-Rousseau C., Salomez J.L., Dupas J.L., Marti R., Nuttens M.C., Votte A. et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988–1990). *Gut*. 1994;35(10):1433–1438. doi: 10.1136/gut.35.10.1433.
- Björnsön S., Johansson J.H., Oddsson E. Inflammatory Bowel disease in Iceland, 1980–1989: a retrospective nationwide epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(1):71–77. Available at: <https://www.hirsia.lsh.is/handle/2336/50073>.
- Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I., Sauar J., Kjelleve O., Shulz T. et al.; IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543–550. doi: 10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc.
- Moum B., Ekbohm A., Vatn M.H., Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1564–1569. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x.
- Ritchie J.K., Powell-Tuck J., Lennard-Jones J.E. Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet*. 1978;1(8074):1140–1143. doi: 10.1016/S0140-6736(78)90312-4.
- Ekbohm A., Helnick C., Zack M., Adami H.O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228–1233. doi: 10.1056/NEJM199011013231802.
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуевских Е.Ю. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
- Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
- Kornbluth A., Sachar D.B.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–523. doi: 10.1038/ajg.2009.727.
- Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barrero-de Acosta M. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileal-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- Воробьев Г.И., Халиф И.Л. (ред.). *Неспецифические воспалительные заболевания кишечника*. М.: Миклош; 2008. 400 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_485/Nespetsificheskie_vospalitelnye_zabolevaniya_kishechnika-Vorobev_GI_Halif_IL-2008-pdf.
- Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2013;(2):42–46. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8718>.
- Egan L.J., Sandborn W.J. Clinical pharmacology in inflammatory Bowel disease: optimizing current medical therapy. In: Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C. (eds.). *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside*. Springer, Boston, MA. doi: 10.1007/0-387-25808-6_25.
- Tenjarla S., Abinusawa A. In-vitro characterization of 5-aminosalicylic acid release from MMX mesalamine tablets and determination of tablet coating thickness. *Adv Ther*. 2011;28:62–72. doi: 10.1007/s12325-010-0087-5.
- Brunner M., Assandri R., Kletter K., Tschurlovits M., Corrado M.E., Villa R. et al. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalamine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):395–402. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01445.x.
- Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. *BMC Gastroenterology*. 2013;13:23. doi: 10.1186/1471-230X-13-23.
- Sandborn W.J., Kamm M.A., Lichtenstein G.R., Lyne A., Butler T., Joseph R.E. MMX Multi Matrix System mesalamine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(2):205–215. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03361.x.
- Kamm M.A., Sandborn W.J., Gassull M., Schreiber S., Jackowski L., Butler T. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):66–75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.011.
- Lily P.H., McCormack P.L. MMX® Mesalamine: a review of its use in the management of mild to moderate ulcerative colitis. *Drugs*. 2011;71(2):221–235. doi: 10.2165/11205870-000000000-00000.
- Prantera C., Kohn A., Campieri M., Caprilli R., Cottone M., Pallone V. et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(9):908–918. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04117.x.
- Cuomo A., Sgambato D., D'Auria M.V., Miranda A., Ferrante E., Romano M. Multi Matrix System Mesalamine Plus Rectal Mesalamine in the Treatment of Mild to Moderately Active Ulcerative Proctitis. *Dig Dis*. 2018;36(2):130–135. doi: 10.1159/000485614.
- Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769–784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.

33. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2:1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
34. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317:1625–1629. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
35. Ko C.W., Singh S., Feuerstein J.D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Cross R.K.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019;156(3):748–764. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.009.
36. Marshall J.K., Thabane M., Steinhart A.H., Newman J.R., Anand A., Irvine E.J. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004115. doi: 10.1002/14651858.CD004115.pub2.
37. Ito H., Matsumoto T., Suzuki Y., Suzuki Y., Sasaki H., Yoshida T. et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1567–15674. doi: 10.1002/ibd.21193.
38. Nagahori M., Kochi S., Hanai H., Yamamoto T., Nakamura S., Omuro S. et al.; OPTIMUM Study Group. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):47. doi: 10.1186/s12876-017-0604-y.

References

1. Khatkov I.E., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Mikhaylyants G.S., Atroshchenko A.O., Ruchkina I.N. *Inflammatory bowel diseases in the therapeutic and surgical practice.* Moscow: Vita-PRESS; 2017. 120 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008829975>.
2. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
3. Cohen R.D., Yu A.P., Wu E.Q., Xie J., Mulani P.M., Chao J. Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(7):693–707. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x.
4. Baghaei A., Emami M.H., Adibi P., Tavakkoli H., Daghighzadeh H., Tamizifar B. et al. Inflammatory Bowel Disease Registry and Monitoring: Feasibility Study and Application (Isfahan Inflammatory Bowel Disease Surveillance Project). *Int J Prev Med.* 2019;10:190. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM.316.17.
5. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(SA):5A–36A. doi: 10.1155/2005/269076.
6. Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P.L.; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):322–337. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
7. Jess T., Riis L., Vind I., Winther K.V., Borg S., Binder V. et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):481–489. doi: 10.1002/ibd.20036.
8. Russel M.G., Dorant E., Volovics A., Brummer R.J., Pop P., Muris J.W. et al. High incidence of inflammatory bowel disease in the Netherlands: results of a prospective study. The South Limburg IBD Study Group. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(1):33–40. doi: 10.1007/BF02236893.
9. Gower-Rousseau C., Salomez J.L., Dupas J.L., Marti R., Nuttens M.C., Votte A. et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988–1990). *Gut.* 1994;35(10):1433–1438. doi: 10.1136/gut.35.10.1433.
10. Bjorsson S., Johansson J.H., Oddsson E. Inflammatory Bowel disease in Iceland, 1980–1989: a retrospective nationwide epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(1):71–77. Available at: <https://www.hirsia.lsh.is/handle/2336/50073>.
11. Henriksen M., Jahnson J., Lygren I., Sauar J., Kjelleve O., Shulz T. et al.; IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(7):543–550. doi: 10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc.
12. Moum B., Ekbohm A., Vatn M.H., Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1564–1569. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x.
13. Ritchie J.K., Powell-Tuck J., Lennard-Jones J.E. Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet.* 1978;1(8074):1140–1143. doi: 10.1016/S0140-6736(78)90312-4.
14. Ekbohm A., Helmick C., Zack M., Adami H.O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1228–1233. doi: 10.1056/NEJM199011013231802.
15. Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alexeenko S.A., Baranovsky A.Yu., Valuykikh E.Yu. et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *A'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):445–463. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
16. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I. et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya.* 2019;18(4):7–36. (In Russ.) doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
17. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
18. Kornbluth A., Sachar D.B.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):501–523. doi: 10.1038/ajg.2009.727.
19. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barrero-de Acosta M. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileal-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649–670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
20. Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. ECCO 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
21. Vorobev G.I., Khalif I.L. (eds.). *Nonspecific inflammatory bowel diseases.* Moscow: Miklosh; 2008. 400 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_485/Nespetsificheskie_vospalitelnye_zabolevaniya_kishechnika-Vorobev_GI_Halif_IL-2008-pdf.
22. Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Treatment of mild to moderate ulcerative colitis. *Pharmateca.* 2013;(2):42–46. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8718>.
23. Egan L.J., Sandborn W.J. Clinical pharmacology in inflammatory Bowel disease: optimizing current medical therapy. In: Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C. (eds.). *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside.* Springer, Boston, MA. doi: 10.1007/0-387-25808-6_25.
24. Tenjarla S., Abinusawa A. In-vitro characterization of 5-aminosalicylic acid release from MMX mesalamine tablets and determination of tablet coating thickness. *Adv Ther.* 2011;28:62–72. doi: 10.1007/s12325-010-0087-5.
25. Brunner M., Assandri R., Kletter K., Tschurlovits M., Corrado M.E., Villa R. et al. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(3):395–402. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01445.x.
26. Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. *BMC Gastroenterology.* 2013;13:23. doi: 10.1186/1471-230X-13-23.
27. Sandborn W.J., Kamm M.A., Lichtenstein G.R., Lyne A., Butler T., Joseph R.E. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(2):205–215. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03361.x.
28. Kamm M.A., Sandborn W.J., Gassull M., Schreiber S., Jackowski L., Butler T. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(1):66–75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.011.
29. Lily P.H., McCormack P.L. MMX® Mesalazine: a review of its use in the management of mild to moderate ulcerative colitis. *Drugs.* 2011;71(2):221–235. doi: 10.2165/11205870-000000000-00000.
30. Prantera C., Kohn A., Campieri M., Caprilli R., Cottone M., Pallone V. et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(9):908–918. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04117.x.
31. Cuomo A., Sgambato D., D'Auria M.V., Miranda A., Ferrante E., Romano M. Multi Matrix System Mesalazine Plus Rectal Mesalazine in the Treatment of Mild to Moderately Active Ulcerative Proctitis. *Dig Dis.* 2018;36(2):130–135. doi: 10.1159/000485614.
32. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):769–784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
33. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2:1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
34. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317:1625–1629. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
35. Ko C.W., Singh S., Feuerstein J.D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Cross R.K.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines

- Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748–764. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.009.
36. Marshall J.K., Thabane M., Steinhardt A.H., Newman J.R., Anand A., Irvine E.J. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004115. doi: 10.1002/14651858.CD004115.pub2.
 37. Ito H., Matsumoto T., Suzuki Y., Suzuki Y., Sasaki H., Yoshida T. et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(9):1567–15674. doi: 10.1002/ibd.21193.
 38. Nagahori M., Kochi S., Hanai H., Yamamoto T., Nakamura S., Omuro S. et al.; OPTIMUM Study Group. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):47. doi: 10.1186/s12876-017-0604-y.

Информация об авторах:

Князев Олег Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника; Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ведущий специалист ОМО по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30; профессор научно-образовательного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адиля, д. 2; SPIN-код: 3268-0360; oleg7@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; SPIN-код: 4086-6745; kagramanova@me.com

Лищинская Альбина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; SPIN-код: 9369-9674; lalbiba@inbox.ru

Information about the authors:

Oleg V. Knyazev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; Specialist of the Department of Coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia; Professor of the Scientific and Educational Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; kagramanova@me.com

Albina A. Lishchinskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; lalbiba@inbox.ru

Сравнительная эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α на основе химерных и рекомбинантных моноклональных антител

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, vndrozдов@yandex.ru

Е.В. Ших¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

А.А. Астаповский¹, ORCID: 0000-0002-7430-3341, a.astapovskii@gmail.com

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

А.К. Стародубцев¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503, 9152340@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 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

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) известен с 1985 г. Он представляет собой multifunctional proinflammatory cytokine, synthesized mainly by monocytes and macrophages. Since its discovery, many studies have been conducted that have proven that it provides homeostatic function and regulates many biological processes in the body. Violation of its regulation in humans is associated with the development of many autoimmune diseases. The intensive studies that led to the understanding of its polyfunctionality and its role in the immunopathogenesis of a number of diseases served as the basis for the development of anti-cytokine therapy with monoclonal antibodies. In 1975, a technique for producing such antibodies was developed. The first antibodies against TNF- α obtained were chimeric, consisting of 30% mouse protein. Because of this feature, drugs based on chimeric antibodies had immunogenicity, which was

Ключевые слова: блокаторы ФНО- α , адалимумаб, ревматоидный артрит, болезнь Крона, химерные антитела, гуманизированные антитела

Для цитирования: Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Стародубцев А.К. Сравнительная эффективность и безопасность ингибиторов ФНО- α на основе химерных и рекомбинантных моноклональных антител. *Медицинский совет.* 2021;(5):124–133. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-124-133.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative efficacy and safety of chimeric and recombinant anti-TNF- α mAbs

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, vndrozдов@yandex.ru

Evgenia V. Shikh¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

Alexander A. Astapovskii¹, ORCID: 0000-0002-7430-3341, a.astapovskii@gmail.com

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

Alexey K. Starodubtsev¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503, 9152340@mail.ru

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

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

Abstract

TNF- α has been known since 1985. It is a multifunctional proinflammatory cytokine, synthesized mainly by monocytes and macrophages. Since its discovery, many studies have been conducted that have proven that it provides homeostatic function and regulates many biological processes in the body. Violation of its regulation in humans is associated with the development of many autoimmune diseases. The intensive studies that led to the understanding of its polyfunctionality and its role in the immunopathogenesis of a number of diseases served as the basis for the development of anti-cytokine therapy with monoclonal antibodies. In 1975, a technique for producing such antibodies was developed. The first antibodies against TNF- α obtained were chimeric, consisting of 30% mouse protein. Because of this feature, drugs based on chimeric antibodies had immunogenicity, which was

manifested in the formation of antibodies to the drug, which led to a decrease in their effectiveness. To reduce immunogenicity, scientists in 1990 created the first fully human monoclonal antibody based on a technology called phage display. This is how adalimumab was born, the first fully human multi-clonal antibody to TNF- α . Humira® (adalimumab) is currently considered a widely studied drug from the group of TNF- α inhibitors, with a good safety and efficacy profile. The article presents current data that demonstrate that the drug significantly improves the course of diseases such as rheumatoid and psoriatic arthritis, and will allow for long-term remission in Crohn's disease.

Key words: TNF- α blockers, adalimumab, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, chimeric antibodies, humanised antibodies

For citation: Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskiy A.A., Serebrova S.Yu., Starodubtsev A.K. Comparative efficacy and safety of chimeric and recombinant anti-TNF- α mAbs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):124–133. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-124-133.

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

РОЛЬ И ФУНКЦИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α

Более 40 лет прошло с момента первого упоминания в научной литературе фактора некроза опухоли (ФНО- α) как белка, который может вызывать регресс *in vivo* опухоли у мышей [1]. Последующие сообщения связывали пептид с похожей молекулярной массой, называемый кахектином, с развитием истощения тканей при кахектических состояниях. Однако в 1985 г. стало понятно, что кахектин и фактор некроза опухоли – это один и тот же белок [2].

ФНО- α является членом семейства цитокинов, называемого суперсемейством ФНО, включающего не менее 20 различных пептидов [3]. Его аминокислотная последовательность была клонирована и секвенирована в середине 1980-х гг. в нескольких лабораториях [4]. ФНО- α играет важную роль как в процессах нормальной регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, так и в воспалительных процессах при различных заболеваниях [5]. Ранее считалось, что ФНО- α продуцируется главным образом активированными макрофагами и лимфоцитами, но впоследствии была обнаружена его экспрессия в эпителиальных и эндотелиальных клетках, в гладкомышечных клетках сосудов и в кардиомиоцитах [6]. Однако моноциты и тканевые макрофаги являются основными источниками его синтеза. Экспрессия гена ФНО- α стимулируется широким спектром различных агентов. Так, например, в макрофагах экспрессия гена индуцируется биологическими, физическими и химическими стимулами, перечень которых включает вирусы, бактериальные и паразитарные продукты жизнедеятельности, опухолевые клетки, цитокины, интерлейкины и т. д. [7]. Ген, кодирующий ФНО- α , картирован на хромосоме 6p21.3. ФНО- α экспрессируется в качестве трансмембранного белка с молекулярной массой 26 кДа. Под действием специфического энзима (ФНО-конвертирующий фермент) от него отщепляется фрагмент, в результате чего образуется растворимый ФНО- α с молекулярной массой 17 кДа [8]. Получившаяся молекула способна связываться со специфическими мембранными рецепторами, что запускает сигнальные каскады, приводящие к активации различных факторов транскрипции, которые регулируют активность несколь-

ких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления [9].

Известно, что ФНО- α взаимодействует с двумя рецепторами – TNFR1 и TNFR2, представляющими собой трансмембранные гликопротеиды, внеклеточные домены которых сходны, а внутриклеточные – различны, что обеспечивает передачу сигналов, которые опосредуют разные биологические эффекты. TNFR1 довольно разнороден и экспрессируется на различных типах клеток, что предполагает огромное разнообразие его функций в организме человека, в частности, именно этот рецептор содержит т. н. смертельный домен DD (Death Domain), который участвует в программируемой гибели клеток. Напротив, экспрессия TNFR2 ограничена клетками иммунной, нервной систем и эндотелиоцитами [10]. Взаимодействие ФНО- α с рецептором активирует фактор транскрипции NF- κ B. Он высвобождается и затем быстро входит в ядро клетки, чтобы запустить транскрипцию нескольких генов-мишеней, которые контролируют апоптоз, пролиферацию, регуляцию клеточного цикла, ангиогенез и другие процессы.

Интересно, что NF- κ B сам способен стимулировать продукцию ФНО- α , тем самым обеспечивая петлю положительной обратной связи [11, 12]. После связывания ФНО- α с TNFR1 сигнальный внутриклеточный путь может пойти по двум различным направлениям: апоптотическому или провоспалительному. Запуск того или иного варианта осуществляется за счет последовательного взаимодействия ряда белков. Апоптотический путь начинается с белка RIP (взаимодействующий с рецептором белок), который передает сигнал на TNFR-ассоциированный с доменом смерти белок (TRADD) [13]. После этого сигнал переносится на Fas-ассоциированный с доменом смерти белок (FADD), который активирует прокаспазу 8, что, в свою очередь, приводит к образованию комплекса II (Complex IIa и IIb), также известного как комплекс, индуцирующий смерть. Это опосредует превращение прокаспазы 8 в каспазу 8, которая впоследствии инициирует апоптоз посредством активации каспазы 3 [14].

Установлено, что ФНО- α является одним из ключевых цитокинов иммунной системы, который в норме выполняет гомеостатическую функцию и регулирует множество

биологических процессов. Он модулирует рост, дифференцировку и метаболизм различных типов клеток, может вызывать кахексию путем стимулирования липолиза и ингибирования активности липопротеинлипазы в адипоцитах, может индуцировать апоптоз в злокачественных, трансформированных, инфицированных вирусом клетках, а также вызывать воспаление. Его провоспалительные эффекты обеспечиваются за счет регулируемых NF-κB белков, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-8, циклооксигеназы-2, 5-липоксигеназы и т. д. [15].

Сегодня считается, что ФНО-α является одним из наиболее эффективных противовирусных цитокинов. Он способен действовать как самостоятельно, так и совместно с другими цитокинами, например интерферонами [16]. В большинстве случаев именно от концентрации ФНО-α зависит, оказывает ли он положительное или отрицательное воздействие на организм. Так, например, развитие септического шока отчасти связано с высокими концентрациями ФНО-α, который синтезируется в большом количестве в ответ на липополисахариды и другие бактериальные токсины [17]. Значительное повышение уровня ФНО-α в организме приводит к развитию таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный и псориатический артриты, язвенный колит, болезнь Крона, реакции «трансплантат против хозяина», рассеянный склероз [18]. После изучения этиологии данных заболеваний можно говорить о некоторых сходствах в патогенетических механизмах их развития, главную роль в которых играет ФНО-α. Кроме того, отмечено, что ФНО-α играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов кардиологического профиля часто наблюдается высокий уровень ФНО-α, который прямо коррелирует с количеством образующихся пенистых клеток, что, в свою очередь, увеличивает риск образования бляшек и тромбов в сосудистом русле. Эти наблюдения были подтверждены экспериментами как *in vitro*, так и *in vivo*, в которых доказано, что высокие уровни ФНО-α увеличивают экспрессию молекул адгезии [19]. Интересные исследования *in vivo* на крысах, которым вводили низкие дозы ФНО-α (сопоставимые с уровнем в сыворотках больных сердечной недостаточностью), продемонстрировали, что у таких животных развивается прогрессирующее ослабление сократительной способности миокарда [20]. Канцерогенная активность ФНО-α связана, как было сказано выше, с его способностью активировать провоспалительный фактор транскрипции NF-κB, который путем регулирования экспрессии генов обеспечивает выживание, пролиферацию, инвазию, ангиогенез и метастазирование опухолевых клеток [21]. Некоторые раковые клетки, выживание и пролиферация которых сильно зависят от ФНО-α, могут его экспрессировать самостоятельно [22].

В последнее время большой интерес вызывает роль ФНО-α в развитии и формировании патологии центральной нервной системы. Например, у больных с рассеянным склерозом, болезнями Альцгеймера и Паркинсона в крови и ликворе отмечался повышенный уровень ФНО-α [23–25]. Было показано, что ФНО-α играет важную роль в развитии различных заболеваний легких.

Например, при бронхиальной астме он экспрессируется в дыхательных путях и усиливает воспаление в них за счет активации NF-κB, AP-1 и других факторов транскрипции [26]. Уровень ФНО-α прямо коррелирует со степенью ожирения и связанной с ним инсулинорезистентностью. Было также показано, что ФНО-α сам вызывает инсулинорезистентность путем дефосфорилирования субстрата-1 рецептора инсулина, тем самым приводя к развитию сахарного диабета 2-го типа [27].

Таким образом, ФНО-α регулирует большое количество физиологических процессов в организме, а также участвует в патогенезе ряда заболеваний. Все это послужило основанием для разработки генно-инженерных биологических препаратов, регулирующих активность ФНО-α, на основе моноклональных антител. В настоящий момент на мировом фармацевтическом рынке представлено пять основных биологических препаратов – блокаторов ФНО-α.

В 1975 г. ученые Г. Келер и Ц. Мильштейн разработали методику получения антител одной специфичности. Антитела образуются в плазматических клетках (производных от В-лимфоцитов). Но поскольку культивировать В-лимфоциты для получения антител на питательной среде невозможно (т. к. существовать они могут только в организме хозяина), авторы придумали методику, благодаря которой получены гибриды в результате слияния лимфоцитов и «бессмертных» клеток миеломы костного мозга, культивируемых *in vitro*. После слияния полученные гибридомы способны в неограниченном количестве производить моноклональные антитела, и, что самое главное, их можно культивировать на питательных средах [28]. За изобретенную технологию Г. Келер, С. Мильштейн и К. Ерне в 1984 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине¹.

Принцип получения моноклональных антител состоит в следующем: мышам вводят специфический антиген, в ответ на который у них начинают продуцироваться антитела. Затем у таких мышей удаляется селезенка для получения суспензии, содержащей плазматические клетки. После эту суспензию смешивают с культурой клеток миеломы. Некоторые клетки сливаются, образуя гибриды, которые могут непрерывно расти в питательной среде. После, чтобы отделить гибридные и остальные клетки друг от друга, их помещают в специальную питательную среду, в которой могут расти только гибридные клетки. Оставшиеся гибриды культивируют, чтобы получить моноклональные антитела *quantum satis*. Полученные клоны можно длительно хранить в жидком азоте [29, 30].

При производстве лекарственных средств используют моноклональные антитела трех видов: химерные, гуманизированные и полностью человеческие. Химерные антитела представляют собой иммуноглобулины, в которых константная часть мышиных антител замещена соответствующей константной областью иммуноглобулина человека. Заместить мышиную константную часть на человеческую стало возможно благодаря появлению техники рекомбинантных ДНК. С ее помощью получают трансгенных

¹ The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/summary/>.

мышей, которые в ответ на иммунизацию активируют внедренные гены человеческого, а не мышиногеного иммуноглобулина, в результате чего у грызунов вырабатываются антитела с человеческими Fc-фрагментами. Как правило, такие антитела содержат 30–35% мышиногеного и 65–70% человеческого белка [31, 32]. Химерные антитела к ФНО- α содержат инфликсимаб. Стоит отметить, что инфликсимаб является первым препаратом из группы ингибиторов ФНО- α , который был разрешен FDA к применению с 1998 г. [33].

Гуманизированные антитела представляют собой иммуноглобулины, которые включают по меньшей мере один участок мышиногеного антитела, определяющий комплементарность (CDR), при этом константная область полностью идентична константной области иммуноглобулина человека. Такие антитела содержат 90–95% белка человека и 5–10% – мыши [34]. К гуманизированным антителам относится препарат цертолизумаб, который был одобрен в 2009 г. для лечения ревматоидного артрита [35].

Основываясь на успехе применения гуманизированных моноклональных антител в клинике, Г. Винтер в 1990 г. разработал ключевую технологию получения полностью человеческих антител [36]. Этот метод был основан на т. н. фаговом дисплее, который был разработан Дж. Смитом в 1985 г. Г. Винтер и др. встроили в геном бактериофага нуклеотидную последовательность Fab-фрагмента антитела, объединив его с частью гена поверхностного белка III этого фага [36]. Все это позволило экспрессировать на поверхности каждой вирусной частицы несколько копий этого гибридного белка, который сохранял специфичность к своему антигену, а значит, можно было проводить селекцию нужного антитела из фаг-дисплейной библиотеки. Селекция производилась путем отбора фага с нужным фрагментом белка, чтобы в дальнейшем размножить его в пробирке при помощи бактерий [37]. Так, благодаря данной технологии появился первый в мире препарат против ФНО- α , основанный на полностью человеческих моноклональных антителах – адалимумаб.

Адалимумаб первоначально был одобрен FDA в 2002 г. для лечения ревматоидного артрита². В России препарат был разрешен к применению с 2006 г. [38]. В последующем он был также одобрен для лечения ювенильного идиопатического артрита, анкилозирующего спондилита, псориазического артрита, болезни Крона, язвенного колита и др. [39]. В 2016 г. адалимумаб получил свое десятое показание к применению – неинфекционные увеиты [40].

Моноклональные антитела, используемые в клинических условиях, должны обладать несколькими важными биофизическими свойствами, включая высокую активность связывания антигена, высокую стабильность и низкую иммуногенность [41]. Иммуногенность антител означает, что иммунная система человека может распознавать их как чужеродные частицы и реагировать на них. Появляющиеся в организме антитела против лекарственного препарата могут нейтрализовать его, что в конечном счете приводит к снижению эффективности [42]. Необходимо отметить, что антитела к лекарственным

препаратам в дальнейшем могут вызывать различные иммунные реакции, начиная от кожной сыпи и заканчивая системными воспалительными реакциями [43]. Иммуногенность зависит от нескольких факторов, таких как дозировка, путь введения, загрязнение различными примесями, но в большей степени от структурной особенности антител [44]. Химерные и гуманизированные моноклональные антитела состоят из мышиногеного белка на 30–35% и 5–10% соответственно. А это значит, что они имеют больший риск развития иммуногенной реакции, поскольку имеют в составе молекул чужеродные участки от представителей другого биологического вида, в отличие от адалимумаба, молекула которого состоит только из человеческого белка. Это особенно важно при повторном введении препарата, поскольку у человеческих иммуноглобулинов Fc-фрагмент не будет распознаваться иммунной системой человека, а значит, будет отсутствовать индукция иммунного ответа. Также стоит отметить, что, в отличие от полностью мышиногеновых или химерных моноклональных антител, полностью человеческие моноклональные антитела будут иметь более длительный период полужизни, а значит, кратность приема препаратов на их основе будет меньшей, что значительно удобнее и легче переносится пациентами [45].

Адалимумаб представляет собой тетрамер, состоящий из двух легких каппа-цепей и двух тяжелых цепей иммуноглобулина G1 (IgG1), каждая из которых содержит один сайт N-гликозилирования [46]. Он нейтрализует биологическую активность ФНО- α за счет блокады его взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами [47]. В отличие от инфликсимаба, который вводится внутривенно при нахождении не менее 2 ч под наблюдением медицинского персонала, адалимумаб вводится подкожно в область бедра или живота, что делает возможным его применение в домашних условиях без посещения медицинской организации. В среднем препарат вводится 1 раз в 2 нед., допустимо применять его в комбинации с другими базисными противовоспалительными средствами. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, постинъекционная реакция, кожная сыпь, боль в месте инъекции [47]. Но несмотря на побочные эффекты, адалимумаб зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство, поэтому в 2015 г. мировой объем продаж этого препарата составил 14 млрд долл., что сделало его самым продаваемым лекарством [48].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АДАЛИМУМАБА

Эффективность и безопасность адалимумаба вначале оценивали в различных экспериментальных моделях [49]. Например, его способность предотвращать полиартрит была продемонстрирована на модели крыс, которая имитировала клиническое прогрессирование ревматоидного артрита у человека [50]. Как было сказано выше, в 2002 г. адалимумаб был одобрен для лечения взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА) средней и тяжелой

² U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: HUMIRA (adalimumab). 2002. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/125057_toc.cfm.

степени, у которых наблюдался плохой ответ по крайней мере на один базовый противовоспалительный препарат.

РА – это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительным артритом (синовитом) и внесуставным поражением внутренних органов [51]. Этиология заболевания остается неизвестной, но доказано, что при нем ФНО- α , интерлейкин-6 и другие цитокины активируют эндотелиальные и иммунные клетки. Активированные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, активирующие В-лимфоциты. Последние трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела. В результате возникает экссудативно-пролиферативное воспаление синовиальной оболочки суставов (синовит), характеризующееся формированием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением макрофагов, развитием неоангиогенеза, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов. Все это в дальнейшем приводит к деструкции хряща и остеопорозу [52].

Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2%. По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 300 тыс. пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,61% от общей популяции [53].

Эффективность и безопасность адалимумаба оценивалась примерно у 3 000 пациентов с РА старше 18 лет в 5 крупных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Например, клиническое исследование ARMADA включало в себя 271 пациента с активным РА средней и тяжелой степени без ответа на проводимую терапию метотрексатом. Пациентов разделили на 4 группы, 3 из которых получали адалимумаб (20, 40 и 80 мг 1 раз в 2 нед. соответственно) плюс метотрексат, 4-я группа получала метотрексат в виде монотерапии. Первичной конечной точкой эффективности был 20%-й критерий улучшения через 24 нед., согласно Американскому колледжу ревматологии (ACR20). Через 24 нед. авторы отметили, что 20%-е улучшение было достигнуто у значительно большей доли пациентов в группах, получавших адалимумаб плюс метотрексат (47,8, 67,2 и 65,8% соответственно), чем в группе плацебо плюс метотрексат (14,5%) ($p < 0,001$). Также авторы сообщили, что адалимумаб был безопасен и хорошо переносился пациентами [54].

В другом исследовании оценивалась безопасность применения адалимумаба при РА в сочетании со стандартным лечением. В исследование были включены 636 пациентов, которые плохо отвечали на проводимое лечение, включающее в себя базисные противовоспалительные препараты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), низкие дозы кортикостероидов. Участников разделили на 2 группы: первая получала адалимумаб в дозе 40 мг, вторая – плацебо плюс стандартную терапию в течение 24 нед. Через 24 нед. не было отмечено значительных различий между двумя группами по частоте нежелательных явлений (86,5 против 82,7%), серьезных нежелательных явлений (5,3 против 6,9%),

опасных для жизни событий (11,9 против 15,4%). Также не было достоверных различий по частоте возникновения инфекций (52,2 против 49,4%). Данное исследование продемонстрировало, что адалимумаб можно безопасно добавлять к стандартной схеме лечения РА [55].

В 2005 г. FDA одобрило применение адалимумаба для уменьшения проявлений и симптомов артрита у пациентов с псориатическим артритом (ПсА)³. Это хроническое аутоиммунное заболевание костно-суставной системы, которое чаще всего развивается у пациентов с кожным псориазом. В клинической картине преобладает воспаление периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (теносиновит, дактилит), часто в сочетании с поражением аксиального скелета (спондилит, сакроилеит) [56]. Патогенез включает в себя множество различных факторов, в т. ч. генетические, иммунологические и факторы окружающей среды. Происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и различных интерлейкинов [57].

Эффективность адалимумаба при лечении псориатического артрита была продемонстрирована в исследовании ADEPT, результаты которого были опубликованы в 2005 г. В общей сложности 315 пациентов с тяжелым ПсА, которые плохо отвечали на проводимую терапию НПВС, были рандомизированы в две группы: первая получала адалимумаб 40 мг, вторая – плацебо каждые 2 нед. в течение 24 нед. Точками эффективности были 20%-й критерий улучшения через 12 нед., согласно комплексному показателю Американского колледжа ревматологии (ACR20), и изменение общей оценки структурного повреждения по Шарпу. На 12-й нед. 58% пациентов, получавших адалимумаб (87 из 151), достигли ответа ACR20 по сравнению с 14% пациентов, получавших плацебо (23 из 162) ($p < 0,001$). На 24-й нед. аналогичные показатели ответа по ACR20 сохранялись, а среднее изменение модифицированного общего балла по Шарпу составило 0,2 у пациентов, получавших адалимумаб, и 1,0 у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Среди 69 пациентов, получавших адалимумаб, протестированных на величину индекса площади и тяжести псориаза (PASI), 59% достигли улучшения PASI на 75% через 24 нед. по сравнению с 1% из 69 оцениваемых пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Основываясь на данных ADEPT, D. Gladman et al. в 2005 г. показали, что лечение адалимумабом значительно снижает общий риск рентгенологического прогрессирования ПсА, уменьшает суставные и кожные проявления болезни, а также улучшает качество жизни пациентов [58].

Аналогичное исследование, проведенное в 2007 г., подтвердило результаты исследования ADEPT. Пациенты также были разделены на две группы: в первой получали адалимумаб по 40 г/нед в течение 12 нед., во второй группе – плацебо. Необходимо отметить, что в следующие 12 нед. для первой группы прекратили ослеп-

³ Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for: application number BLA 125057/45. Trade Name: Humira®. Generic Name: adalimumab. Sponsor: Abbott Laboratories. 2005. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2005/125057Orig1s045.pdf.

ление исследования, во второй группе вместо плацебо был назначен адалимумаб в такой же дозировке. На 12-й нед. ответ ACR20 был достигнут у 39% пациентов, которые принимали адалимумаб, по сравнению с 16% пациентами, принимавшими плацебо ($p = 0,012$). По прошествии еще 12 нед., когда адалимумаб применялся открыто всеми пациентами, он обеспечил непрерывное улучшение у пациентов 1-й группы и инициировал быстрое улучшение у пациентов 2-й группы с частотой ответа ACR20 65 и 57% соответственно. Что касается нежелательных явлений, то они были схожими в обеих группах и наблюдались в 3,1 и 4,1% случаев соответственно [59].

В феврале 2007 г. FDA одобрила адалимумаб для уменьшения признаков и симптомов, а также для индукции и поддержания клинической ремиссии у взрослых пациентов со средним или тяжелым течением болезни Крона, не поддающейся терапии традиционными препаратами⁴. Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Патогенез БК многофакторный и включает в себя генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, патологические изменения кишечной микрофлоры и различные факторы окружающей среды. Иммуноопосредованный ответ формируется за счет макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток в кишечнике, которые способствуют выработке провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α [60].

Три исследования сыграли решающую роль в оценке терапевтического эффекта адалимумаба у пациентов с БК. Первое исследование, результаты которого были опубликованы в 2006 г., называлось CLASSIC-I. Всего 299 пациентов с умеренным или тяжелым течением БК были рандомизированы на 4 группы: в 1-й больные получали адалимумаб в стартовой дозе 40 мг однократно в 1-ю неделю, затем 20 мг однократно во 2-ю неделю; во 2-й – 80 мг однократно в 1-ю неделю, затем 40 мг однократно во 2-ю неделю, в 3-й – 160 мг однократно в 1-ю неделю, затем 80 мг однократно во 2-ю неделю, а в 4-й группе по такой же схеме вводили плацебо. Первичной конечной точкой было достижение ремиссии на 4-й неделе, она определялась по индексу активности болезни Крона. В итоге частота ремиссии на 4-й неделе в группах адалимумаба составила 18 ($p = 0,36$), 24 ($p = 0,06$) и 36% ($p = 0,001$) соответственно, а в группе плацебо – 12%. Нежелательные явления возникали с одинаковой частотой во всех 4 группах, за исключением реакций в месте инъекции, которые чаще встречались у пациентов, получавших адалимумаб. Данное исследование подтвердило превосходство адалимумаба над плацебо при лечении БК [61].

Другое исследование – CHARM – проводилось для достижения тех же целей, в нем дополнительно оценива-

лась долгосрочная эффективность препарата. Сначала все пациенты (854 чел.) получали адалимумаб 80 мг однократно в 1-ю неделю и 40 мг однократно – во 2-ю. На 4-й неделе пациентов разделили на 3 группы: в 1-й больные получали препарат по 40 мг однократно каждые 2 нед., во 2-й – по 40 мг однократно каждую неделю, а в 3-й – плацебо в течение 56 нед. Частота ремиссии на 56-й неделе была сопоставимой в группах адалимумаба и значительно более высокой, чем в группе плацебо (36, 41 и 12% соответственно; $p < 0,001$). Авторы исследования пришли к выводу, что схемы лечения, в которых применялся адалимумаб, были более эффективны, чем плацебо [62].

Третье исследование называлось GAIN, и примечательно оно было тем, что в нем приняли участие пациенты, у которых не удалось достигнуть ремиссии БК при приеме инфликсимаба, который также является блокатором ФНО- α . 325 пациентов разделили на 2 группы: в 1-й больные принимали адалимумаб 160 мг однократно в 1-ю неделю и 80 мг однократно – во 2-ю, во 2-й группе получали плацебо. Через 4 нед. показатели ремиссии составляли 21% в группе адалимумаба и 7% в группе плацебо ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что адалимумаб может быть препаратом выбора для тех пациентов, которые не могут достигнуть ремиссии при приеме инфликсимаба [63].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У авторов данной статьи имеется опыт применения адалимумаба, который можно проиллюстрировать следующим клиническим примером.

Пациентка Л., 35 лет, в течение 5 лет наблюдается с диагнозом «болезнь Крона» (подтвержден гистологически). Находилась на терапии сульфасалазином 1,5 г/сут. Обратилась в связи с ухудшением состояния: жидкий стул до 10 р/сут с примесью крови и слизи, потеря веса на 7 кг, появились боли и припухлость крупных суставов (коленных и локтевых), самостоятельно увеличила дозу сульфасалазина до 3 г/сут без эффекта.

При осмотре: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, пониженного питания, ИМТ 17,5 кг/м². Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации умеренно болезненный. Печень, селезенка не увеличены.

При обследовании: по данным ЭГДС – дуоденит. Колоноскопия: осмотрена ободочная и 30 см повздошной кишки. На стенках единичные продольные язвенные дефекты, покрытые фибрином, и множественные геморрагии. Баугиниева заслонка щелевидная, широко зияет. Слизистая оболочка ободочной кишки розовая, бледная со сглаженными гаустроми и складками. Сосудистый рисунок смазан. На стенках единичные псевдополипы, множественные эрозии до 0,5 см и линейные язвы. Перифокально определяются наложения фибрина. В прямой кишке задний неполный свищ. Заключение: болезнь Крона, илеоколит. Активная фаза. Задний неполный свищ прямой кишки.

⁴ FDA Approves Humira for Crohn's Disease. 2007. Available at: <https://www.drugs.com/newdrugs/humira-adalimumab-receives-fda-approval-crohn-s-disease-361.html>.

В анализах: гемоглобин – 97 г/л, лейкоциты – 10×10^9 /л, СОЭ – 37 мм/ч, СРБ – 41 мг/л, ФНО- α – 48 пг/мл (норма 8–32 пг/мл). Кальпротектин в кале – 712 мкг/г. Больной назначена терапия: месалазин 3,0 мг/сут + азатиоприн 100 мг/сут.

Учитывая непрерывное течение болезни Крона, к лечению добавлена биологическая терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг. При третьем введении препарата у больной развилась аллергическая реакция: появилась зудящая уртикарная сыпь на руках, передней поверхности живота, на лице (без поражения волосистой части головы). Введение препарата было прекращено, для купирования аллергической реакции начата терапия блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов, аллергическая реакция была купирована полностью в течение 7 дней. Учитывая развившуюся аллергическую реакцию, было принято решение продолжить биологическую терапию препаратом адалимумаб: индукционная доза 160/80 мг п/к, на 0-й и 2-й нед. с последующим введением 40 мг п/к один раз в 2 нед. Больная перенесла введение индукционной дозы и последующее введение удовлетворительно, без нежелательных реакций.

Через 8 нед. лечения больная отметила улучшение состояния: частота стула уменьшилась до 3–4 раз в сутки, примеси крови и слизи не отмечала. Уровень гемоглобина увеличился до 105 г/л, СОЭ – 23 мм/ч, СРБ – 20 мг/л, кальпротектин в кале – 315 мкг/г. В течение года наблюдения у больной нормализовался стул. Уровень гемоглобина – 125 г/л,

СОЭ – 15 мм/ч, СРБ – 10 мг/л, кальпротектин в кале – 71 мкг/г. Пациентке отменен азатиоприн и последовательно уменьшена доза месалазина до 1,0 г/сут. Клиническая ремиссия сохраняется в течение последующих двух лет наблюдения.

Заключение: применение адалимумаба в данном клиническом случае позволило добиться стойкой ремиссии без развития нежелательных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФНО- α является пептидом, который участвует во многих физиологических и патофизиологических реакциях в организме. Он вносит большой вклад в развитие таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, болезнь Крона, псориаз, псориатический артрит и множество других. Адалимумаб является хорошо изученным полностью человеческим моноклональным антителом против ФНО- α . Благодаря тому что препарат содержит только человеческий белок, у него в меньшей степени, чем у аналогов, которые являются химерными или гуманизированными антителами, проявляется иммуногенность. Количество и качество проведенных исследований демонстрируют, что препарат обладает статистически значимым профилем эффективности и безопасности, и это позволяет ему с успехом применяться на протяжении более 15 лет. 

Поступила / Received 08.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021

Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Список литературы

1. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An Endotoxin-Induced Serum Factor That Causes Necrosis of Tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(9):3666–3670. doi: 10.1073/pnas.72.9.3666.
2. Beutler B., Greenwald D., Hulmes J.D., Chang M., Pan Y.C. et al. Identity of Tumour Necrosis Factor and the Macrophage-Secreted Factor Cachectin. *Nature*. 1985;316(6028):552–554. doi: 10.1038/316552a0.
3. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2): 149–160. doi: 10.1002/path.2287.
4. Pennica D., Hayflick J.S., Bringman T.S., Palladino M.A., Goeddel D.V. Cloning and Expression in *Escherichia coli* of the cDNA for Murine Tumor Necrosis Factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(18):6060–6064. doi: 10.1073/pnas.82.18.6060.
5. Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008.
6. Urschel K., Cicha I. TNF- α in the Cardiovascular System: From Physiology to Therapy. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res*. 2015;7:9–25. doi: 10.2147/IJICMR.S64894.
7. Bazzoni F., Beutler B. The Tumor Necrosis Factor Ligand and Receptor Families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717–1725. doi: 10.1056/NEJM199606273342607.
8. Horiuchi K., Kimura T., Miyamoto T., Takaishi H., Okada Y., Toyama Y., Blobel C.P. Cutting Edge: TNF- α -Converting Enzyme (TACE/ADAM17) Inactivation in Mouse Myeloid Cells Prevents Lethality from Endotoxin Shock. *J Immunol*. 2007;179(5):2686–2689. doi: 10.4049/jimmunol.179.5.2686.
9. Kalliolias G.D., Ivashtiv L.B. TNF Biology, Pathogenic Mechanisms and Emerging Therapeutic Strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):49–62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169.
10. Барановский А.Ю., Марченко Н.В., Мителыгил У.А., Райхельсон К.Л. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени: нерешенная проблема. *Практическая медицина. Гастроэнтерология*. 2014;(1):15–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21279183>.
11. Chappell W.H., Abrams S.L., Lertpiriyapong K., Fitzgerald T.L., Martelli A.M., Cocco L. et al. Novel Roles of Androgen Receptor, Epidermal Growth Factor Receptor, TP53, Regulatory RNAs, NF- κ B, Chromosomal Translocations, Neutrophil Associated Gelatinase, and Matrix Metalloproteinase-9 in Prostate Cancer and Prostate Cancer Stem Cells. *Adv Biol Regul*. 2016;60:64–87. doi: 10.1016/j.jbior.2015.10.001.
12. Shin J.S., Hong Y., Lee H.H., Ryu B., Cho Y.W., Kim N.J. et al. Fulgidic Acid Isolated from the Rhizomes of *Cyperus rotundus* Suppresses LPS-Induced iNOS, COX-2, TNF- α , and IL-6 Expression by AP-1 Inactivation in RAW264.7 Macrophages. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(7):1081–1086. doi: 10.1248/bpb.b15-00186.
13. Park Y.H., Jeong M.S., Jang S.B. Death Domain Complex of the TNFR-1, TRADD, and RIP1 Proteins for Death-Inducing Signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443(4):1155–1161. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.068.
14. Schneider-Brachert W., Tchikov V., Neumeyer J., Jakob M., Winoto-Morbach S., Held-Feindt J. et al. Compartmentalization of TNF Receptor 1 Signaling: Internalized TNF Receptosomes as Death Signaling Vesicles. *Immunity*. 2004;21(3):415–428. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.017.
15. Aggarwal B.B. Signalling Pathways of the TNF Superfamily: A Double-Edged Sword. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(9):745–756. doi: 10.1038/nri1184.
16. Wong G.H., Goeddel D.V. Tumour Necrosis Factors Alpha and Beta Inhibit Virus Replication and Synergize with Interferons. *Nature*. 1986;323(6091): 819–822. doi: 10.1038/323819a0.
17. Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J. Receptors, Mediators, and Mechanisms Involved in Bacterial Sepsis and Septic Shock. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):379–414. doi: 10.1128/CMR.16.3.379-414.2003.
18. Kollias G., Douni E., Kassiotis G., Kontoyiannis D. On the Role of Tumor Necrosis Factor and Receptors in Models of Multiorgan Failure, Rheumatoid Arthritis, Multiple Sclerosis and Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Rev*. 1999;169:175–194. doi: 10.1111/j.1600-065x.1999.tb01315.x.
19. Zhu M., Lei L., Zhu Z., Li Q., Guo D., Xu J. et al. Excess TNF- α in the Blood Activates Monocytes with the Potential to Directly form Cholesteryl Ester-Laden Cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2015;47(11):899–907. doi: 10.1093/abbs/gmv092.
20. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J., Michael L.H., Didenko V.V., Hornsby P.J. et al. Pathophysiologically Relevant Concentrations of Tumor Necrosis Factor- α Promote Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats. *Circulation*. 1998;97(14):1382–1391. doi: 10.1161/01.cir.97.14.1382.

21. Balkwill F. Tumour Necrosis Factor and Cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(5): 361–371. doi: 10.1038/nrc2628.
22. Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K., Pandey M.K., Sethi G. Inflammation and Cancer: How Hot Is the Link? *Biochem Pharmacol*. 2006;72(11):1605–1621. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.029.
23. Sayed B.A., Christy A.L., Walker M.E., Brown M.A. Meningeal Mast Cells Affect Early T Cell Central Nervous System Infiltration and Blood-Brain Barrier Integrity Through TNF: A Role for Neutrophil Recruitment? *J Immunol*. 2010;184(12):6891–6900. doi: 10.4049/jimmunol.1000126.
24. Swardfager W., Lanctôt K., Rothenburg L., Wong A., Cappell J., Herrmann N. A Meta-Analysis of Cytokines in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2010;68(10):930–941. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012.
25. Nagatsu T., Sawada M. Inflammatory Process in Parkinson's Disease: Role for Cytokines. *Curr Pharm Des*. 2005;11(8):999–1016. doi: 10.2174/1381612053381620.
26. Kips J.C., Tavernier J.H., Joos G.F., Peleman R.A., Pauwels R.A. The Potential Role of Tumour Necrosis Factor Alpha in Asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(4):247–250. doi: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00317.x.
27. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha: Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91. doi: 10.1126/science.7678183.
28. Köhler G., Milstein C. Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predetermined Specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495–497. doi: 10.1038/256495a0.
29. Little M., Kiprianov S.M., Le Gall F., Moldenhauer G. Of Mice and Men: Hybridoma and Recombinant Antibodies. *Immunol Today*. 2000;21(8):364–370. doi: 10.1016/S0167-5699(00)01668-6.
30. Li F., Vijayasankaran N., Shen A.Y., Kiss R., Amanullah A. Cell Culture Processes for Monoclonal Antibody Production. *MAbs*. 2010;2(5):466–479. doi: 10.4161/mabs.2.5.12720.
31. Béné M.C. The Wonderful Story of Monoclonal Antibodies. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(1 Suppl.):8–14. doi: 10.1111/ijlh.13006.
32. National Research Council (US) Committee on Methods of Producing Monoclonal Antibodies. *Monoclonal Antibody Production*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. 74 p. doi: 10.17226/9450.
33. Malottki K., Barton P., Tsourapas A., Uthman A.O., Liu Z., Routh K. et al. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab and Abatacept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis after the Failure of a Tumour Necrosis Factor Inhibitor: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(14):1–278. doi: 10.3310/hta15140.
34. Jones P.T., Dear P.H., Foote J., Neuberger M.S., Winter G. Replacing the Complementarity-Determining Regions in a Human Antibody with Those from a Mouse. *Nature*. 1986;321(6069):522–525. doi: 10.1038/321522a0.
35. Goel N., Stephens S. Certolizumab Pegol. *MAbs*. 2010;2(2):137–147. doi: 10.4161/mabs.2.2.11271.
36. McCafferty J., Griffiths A.D., Winter G., Chiswell D.J. Phage Antibodies: Filamentous Phage Displaying Antibody Variable Domains. *Nature*. 1990;348(6301):552–554. doi: 10.1038/348552a0.
37. Winter G., Griffiths A.D., Hawkins R.E., Hoogenboom H.R. Making Antibodies by Phage Display Technology. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:433–455. doi: 10.1146/annurev.iy.12.040194.002245.
38. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Безопасность терапии Адалимумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(2):60–63. doi: 10.14412/1995-4484-2008-433.
39. Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B., McIlraith M.J., Lacerda A.P. Adalimumab: Long-Term Safety in 23 458 Patients from Global Clinical Trials in Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Psoriasis and Crohn's Disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517–524. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
40. Jaffe G.J., Dick A.D., Brézín A.P., Nguyen Q.D., Thorne J.E., Kestelyn P. et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932–943. doi: 10.1056/NEJMoa1509852.
41. Ducancel F., Muller B.H. Molecular Engineering of Antibodies for Therapeutic and Diagnostic Purposes. *MAbs*. 2012;4(4):445–457. doi: 10.4161/mabs.20776.
42. Harding F.A., Stickler M.M., Razo J., DuBridge R.B. The Immunogenicity of Humanized and Fully Human Antibodies: Residual Immunogenicity Resides in the CDR Regions. *MAbs*. 2010;2(3):256–265. doi: 10.4161/mabs.2.3.11641.
43. Hansel T.T., Kropshofer H., Singer T., Mitchell J.A., George A.J. The Safety and Side Effects of Monoclonal Antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(4):325–338. doi: 10.1038/nrd3003.
44. Waldmann H. Human Monoclonal Antibodies: The Benefits of Humanization. *Methods Mol Biol*. 2019;1904:1–10. doi: 10.1007/978-1-4939-8958-4_1.
45. Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Алпатова Н.А., Медуницын Н.В., Бондарев В.П., Миронов А.Н. и др. Лекарственные препараты моноклональных антител нового поколения (проблемы и перспективы). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015;1(1):21–35. Режим доступа: https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/47?locale=ru_RU#.
46. Vena G.A., Cassano N. Drug Focus: Adalimumab in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. *Biologics*. 2007;1(2):93–103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2721299/>.
47. Scheinfeld N. Adalimumab: A Review of Side Effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):637–641. doi: 10.1517/14740338.4.4.637.
48. Ecker D.M., Jones S.D., Levine H.L. The Therapeutic Monoclonal Antibody Market. *MAbs*. 2015;7(1):9–14. doi: 10.4161/19420862.2015.989042.
49. Möller A., Emling F., Blohm D., Schlick E., Schollmeier K. Monoclonal Antibodies to Human Tumor Necrosis Factor Alpha: in vitro and in vivo Application. *Cytokine*. 1990;2(3):162–169. doi: 10.1016/1043-4666(90)90011-h.
50. Keffer J., Probert L., Cazlaris H., Georgopoulos S., Kaslaris E., Kiooussis D., Kollias G. Transgenic Mice Expressing Human Tumour Necrosis Factor: A Predictive Genetic Model of Arthritis. *EMBO J*. 1991;10(13):4025–4031. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb04978.x.
51. National Guideline Centre (UK). *Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/>.
52. Anderson J., Caplan L., Yazdany J., Robbins M.L., Neogi T., Michaud K. et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):640–647. doi: 10.1002/acr.21649.
53. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(4):4–13. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529.
54. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A. et al. Adalimumab, A Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate: the ARMADA Trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35–45. doi: 10.1002/art.10697.
55. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M., Strand V., Birbara C.A., Compagnone D. et al. Adalimumab, A Fully Human Anti Tumor Necrosis Factor-Alpha Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563–2571. Available at: <https://www.jrheum.org/content/30/12/2563.long>.
56. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):60–69. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.
57. Mease P.J. Psoriatic Arthritis: Update on Pathophysiology, Assessment and Management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1 Suppl.):i77–i84. doi: 10.1136/ard.2010.140582.
58. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T., Ruderman E.M., Steinfeld S.D., Choy E.H. et al. Adalimumab for the Treatment of Patients with Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279–3289. doi: 10.1002/art.21306.
59. Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T., Kivitz A.J., Perdok R.J., Weinberg M.A. et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Treatment of Patients with Psoriatic Arthritis Who Had Failed Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1040–1050. Available at: <https://www.jrheum.org/content/34/5/1040.long>.
60. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
61. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D. et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323–333; quiz 591. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.030.
62. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R. et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients with Crohn's Disease: the CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52–65. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
63. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Colombel J.F., Panaccione R. et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):829–838. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159.

- Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An Endotoxin-Induced Serum Factor That Causes Necrosis of Tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(9):3666–3670. doi: 10.1073/pnas.72.9.3666.
- Beutler B., Greenwald D., Hulmes J.D., Chang M., Pan Y.C. et al. Identity of Tumour Necrosis Factor and the Macrophage-Secreted Factor Cachectin. *Nature*. 1985;316(6028):552–554. doi: 10.1038/316552a0.
- Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2): 149–160. doi: 10.1002/path.2287.
- Pennica D., Hayflick J.S., Bringman T.S., Palladino M.A., Goeddel D.V. Cloning and Expression in *Escherichia coli* of the cDNA for Murine Tumour Necrosis Factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(18):6060–6064. doi: 10.1073/pnas.82.18.6060.
- Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008.
- Urschel K., Cicha I. TNF- α in the Cardiovascular System: From Physiology to Therapy. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res*. 2015;7:9–25. doi: 10.2147/IJICMR.S64894.
- Bazzoni F., Beutler B. The Tumour Necrosis Factor Ligand and Receptor Families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717–1725. doi: 10.1056/NEJM199606273342607.
- Horiuchi K., Kimura T., Miyamoto T., Takaishi H., Okada Y., Toyama Y., Blobel C.P. Cutting Edge: TNF- α -Converting Enzyme (TACE/ADAM17) Inactivation in Mouse Myeloid Cells Prevents Lethality from Endotoxin Shock. *J Immunol*. 2007;179(5):2686–2689. doi: 10.4049/jimmunol.179.5.2686.
- Kalliolias G.D., Ivashevskiy L.B. TNF Biology, Pathogenic Mechanisms and Emerging Therapeutic Strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):49–62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169.
- Baranovskiy A.Yu., Marchenko N.V., Mitelglik U.A., Raykhelson K.L. The Role of Alpha Tumor Necrosis Factor in the Development of Autoimmune Liver Disease: Recurring Problem. *Prakticheskaya meditsina. Gastroenterologiya = Practical Medicine. Gastroenterology*. 2014;(1):15–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21279183>.
- Chappell W.H., Abrams S.L., Lertpiriyapong K., Fitzgerald T.L., Martelli A.M., Cocco L. et al. Novel Roles of Androgen Receptor, Epidermal Growth Factor Receptor, TP53, Regulatory RNAs, NF- κ B, Chromosomal Translocations, Neutrophil Associated Gelatinase, and Matrix Metalloproteinase-9 in Prostate Cancer and Prostate Cancer Stem Cells. *Adv Biol Regul*. 2016;60:64–87. doi: 10.1016/j.jbior.2015.10.001.
- Shin J.S., Hong Y., Lee H.H., Ryu B., Cho Y.W., Kim N.J. et al. Fulgidic Acid Isolated from the Rhizomes of *Cyperus rotundus* Suppresses LPS-Induced iNOS, COX-2, TNF- α , and IL-6 Expression by AP-1 Inactivation in RAW264.7 Macrophages. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(7):1081–1086. doi: 10.1248/bpb.b15-00186.
- Park Y.H., Jeong M.S., Jang S.B. Death Domain Complex of the TNFR-1, TRADD, and RIP1 Proteins for Death-Inducing Signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443(4):1155–1161. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.068.
- Schneider-Brachert W., Tchikov V., Neumeyer J., Jakob M., Winoto-Morbach S., Held-Feindt J. et al. Compartmentalization of TNF Receptor 1 Signaling: Internalized TNF Receptosomes as Death Signaling Vesicles. *Immunity*. 2004;21(3):415–428. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.017.
- Aggarwal B.B. Signaling Pathways of the TNF Superfamily: A Double-Edged Sword. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(9):745–756. doi: 10.1038/nri1184.
- Wong G.H., Goeddel D.V. Tumour Necrosis Factors Alpha and Beta Inhibit Virus Replication and Synergize with Interferons. *Nature*. 1986;323(6091):819–822. doi: 10.1038/323819a0.
- Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J. Receptors, Mediators, and Mechanisms Involved in Bacterial Sepsis and Septic Shock. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):379–414. doi: 10.1128/CMR.16.3.379-414.2003.
- Kollias G., Douni E., Kassiotis G., Kontoyiannis D. On the Role of Tumour Necrosis Factor and Receptors in Models of Multiorgan Failure, Rheumatoid Arthritis, Multiple Sclerosis and Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Rev*. 1999;169:175–194. doi: 10.1111/j.1600-065x.1999.tb01315.x.
- Zhu M., Lei L., Zhu Z., Li Q., Guo D., Xu J. et al. Excess TNF- α in the Blood Activates Monocytes with the Potential to Directly form Cholesteryl Ester-Laden Cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2015;47(11):899–907. doi: 10.1093/abbs/gmv092.
- Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. Jr, Michael L.H., Didenko V.V., Hornsby P.J. et al. Pathophysiologically Relevant Concentrations of Tumour Necrosis Factor- α Promote Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats. *Circulation*. 1998;97(14):1382–1391. doi: 10.1161/01.cir.97.14.1382.
- Balkwill F. Tumour Necrosis Factor and Cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(5):361–371. doi: 10.1038/nrc2628.
- Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K., Pandey M.K., Sethi G. Inflammation and Cancer: How Hot Is the Link? *Biochem Pharmacol*. 2006;72(11):1605–1621. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.029.
- Sayed B.A., Christy A.L., Walker M.E., Brown M.A. Meningeal Mast Cells Affect Early T Cell Central Nervous System Infiltration and Blood-Brain Barrier Integrity Through TNF: A Role for Neutrophil Recruitment? *J Immunol*. 2010;184(12):6891–6900. doi: 10.4049/jimmunol.1000126.
- Swardfager W., Lanctôt K., Rothenburg L., Wong A., Cappell J., Herrmann N. A Meta-Analysis of Cytokines in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2010;68(10):930–941. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012.
- Nagatsu T., Sawada M. Inflammatory Process in Parkinson's Disease: Role for Cytokines. *Curr Pharm Des*. 2005;11(8):999–1016. doi: 10.2174/1381612053381620.
- Kips J.C., Tavernier J.H., Joos G.F., Peleman R.A., Pauwels R.A. The Potential Role of Tumour Necrosis Factor Alpha in Asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(4):247–250. doi: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00317.x.
- Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose Expression of Tumour Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91. doi: 10.1126/science.7678183.
- Köhler G., Milstein C. Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495–497. doi: 10.1038/256495a0.
- Little M., Kipriyanov S.M., Le Gall F., Moldenhauer G. Of Mice and Men: Hybridoma and Recombinant Antibodies. *Immunol Today*. 2000;21(8):364–370. doi: 10.1016/s0167-5699(00)01668-6.
- Li F., Vijayasankaran N., Shen A.Y., Kiss R., Amanullah A. Cell Culture Processes for Monoclonal Antibody Production. *MAbs*. 2010;2(5):466–479. doi: 10.4161/mabs.2.5.12720.
- Béné M.C. The Wonderful Story of Monoclonal Antibodies. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(1 Suppl):8–14. doi: 10.1111/ijlh.13006.
- National Research Council (US) Committee on Methods of Producing Monoclonal Antibodies. *Monoclonal Antibody Production*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. 74 p. doi: 10.17226/9450.
- Malottki K., Barton P., Tsourapas A., Uthman A.O., Liu Z., Routh K. et al. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab and Abatacept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis after the Failure of a Tumour Necrosis Factor Inhibitor: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(14):1–278. doi: 10.3310/hta15140.
- Jones P.T., Dear P.H., Foote J., Neuberger M.S., Winter G. Replacing the Complementarity-Determining Regions in a Human Antibody with Those from a Mouse. *Nature*. 1986;321(6069):522–525. doi: 10.1038/321522a0.
- Goel N., Stephens S. Certolizumab Pegol. *MAbs*. 2010;2(2):137–147. doi: 10.4161/mabs.2.2.12721.
- McCafferty J., Griffiths A.D., Winter G., Chiswell D.J. Phage Antibodies: Filamentous Phage Displaying Antibody Variable Domains. *Nature*. 1990;348(6301):552–554. doi: 10.1038/348552a0.
- Winter G., Griffiths A.D., Hawkins R.E., Hoogenboom H.R. Making Antibodies by Phage Display Technology. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:433–455. doi: 10.1146/annurev.iy.12.040194.002245.
- Lukina G.V., Sigidin Ya.A. Safety of Treatment with Adalimumab. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(2):60–63. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2008-433.
- Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B., McIlraith M.J., Lacerda A.P. Adalimumab: Long-Term Safety in 23 458 Patients from Global Clinical Trials in Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Psoriasis and Crohn's Disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517–524. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
- Jaffe G.J., Dick A.D., Brézín A.P., Nguyen Q.D., Thorne J.E., Kestelyn P. et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932–943. doi: 10.1056/NEJMoa1509852.
- Ducancel F., Muller B.H. Molecular Engineering of Antibodies for Therapeutic and Diagnostic Purposes. *MAbs*. 2012;4(4):445–457. doi: 10.4161/mabs.20776.
- Harding F.A., Stickler M.M., Razo J., DuBridge R.B. The Immunogenicity of Humanized and Fully Human Antibodies: Residual Immunogenicity Resides in the CDR Regions. *MAbs*. 2010;2(3):256–265. doi: 10.4161/mabs.2.3.11641.
- Hansel T.T., Kropshofer H., Singer T., Mitchell J.A., George A.J. The Safety and Side Effects of Monoclonal Antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(4):325–338. doi: 10.1038/nrd3003.
- Waldmann H. Human Monoclonal Antibodies: The Benefits of Humanization. *Methods Mol Biol*. 2019;1904:1–10. doi: 10.1007/978-1-4939-8958-4_1.
- Avdeeva Z.I., Soldatov A.A., Alpatova N.A., Medunitsyn N.V., Bondarev V.P., Mironov A.N. et al. Preparations of Next Generation Monoclonal Antibodies (Issues and Prospects). *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(1):21–35. (In Russ.) Available at: https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/47?locale=ru_RU#.
- Vena G.A., Cassano N. Drug Focus: Adalimumab in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. *Biologics*. 2007;1(2):93–103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2721299/>.

47. Scheinfeld N. Adalimumab: A Review of Side Effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):637–641. doi: 10.1517/14740338.4.4.637.
48. Ecker D.M., Jones S.D., Levine H.L. The Therapeutic Monoclonal Antibody Market. *MAbs*. 2015;7(1):9–14. doi: 10.4161/19420862.2015.989042.
49. Möller A., Emling F., Blohm D., Schlick E., Schollmeier K. Monoclonal Antibodies to Human Tumor Necrosis Factor Alpha: in vitro and in vivo Application. *Cytokine*. 1990;2(3):162–169. doi: 10.1016/1043-4666(90)90011-h.
50. Keffer J., Probert L., Cazlaris H., Georgopoulos S., Kaslaris E., Kioussis D., Kollias G. Transgenic Mice Expressing Human Tumour Necrosis Factor: A Predictive Genetic Model of Arthritis. *EMBO J*. 1991;10(13):4025–4031. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb04978.x.
51. National Guideline Centre (UK). *Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/>.
52. Anderson J., Caplan L., Yazdany J., Robbins M.L., Neogi T., Michaud K. et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):640–647. doi: 10.1002/acr.21649.
53. Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes S.F. Prevalence of Rheumatic Diseases in Adult Populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4–13. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2008-529.
54. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A. et al. Adalimumab, A Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate: the ARMADA Trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35–45. doi: 10.1002/art.10697.
55. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M., Strand V., Birbara C.A., Compagnone D. et al. Adalimumab, A Fully Human Anti Tumor Necrosis Factor-Alpha Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563–2571. Available at: <https://www.jrheum.org/content/30/12/2563.long>.
56. Korotaev T.V., Korsakova Yu.I. Psoriatic Arthritis: Classification, Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–69. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.
57. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: Update on Pathophysiology, Assessment and Management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1 Suppl.):i77–i84. doi: 10.1136/ard.2010.140582.
58. Mease PJ., Gladman D.D., Ritchlin C.T., Ruderman E.M., Steinfeld S.D., Choy E.H. et al. Adalimumab for the Treatment of Patients with Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279–3289. doi: 10.1002/art.21306.
59. Genovese M.C., Mease PJ., Thomson G.T., Kivitz A.J., Perdok R.J., Weinberg M.A. et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Treatment of Patients with Psoriatic Arthritis Who Had Failed Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1040–1050. Available at: <https://www.jrheum.org/content/34/5/1040.long>.
60. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
61. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D. et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323–333; quiz 591. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.030.
62. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R. et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients with Crohn's Disease: the CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52–65. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
63. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Colombel J.F., Panaccione R. et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):829–838. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vndrozdzov@yandex.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

Астаповский Александр Алексеевич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; a.astapovskii@gmail.com

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svetaserebrova@mail.ru

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; 9152340@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vndrozdzov@yandex.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

Alexander A. Astapovskiy, Graduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; a.astapovskii@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetaserebrova@mail.ru

Alexey K. Starodubtsev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; 9152340@mail.ru

Как повысить эффективность лечения больных с синдромом раздраженного кишечника?

Е.В. Голованова, ORCID: 0000-0002-8034-5329, golovanovaev@mail.ru

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

Резюме

В настоящей статье рассмотрены вопросы повышения эффективности лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) – одного из наиболее распространенных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Актуальность данного вопроса обусловлена высокой частотой выявления патологии среди молодого трудоспособного населения и сложностями в подборе эффективного лечения, снижающего не только выраженность симптомов, но и частоту рецидивов. Недостаточно эффективная терапия снижает приверженность больных к лечению и существенно ухудшает качество их жизни. Причиной неэффективного лечения чаще всего является выбор лекарственного препарата, который не может обеспечить положительное воздействие на все факторы формирования болевого синдрома. Кроме этого, часто не проводятся мероприятия, направленные на коррекцию таких факторов патогенеза, как нарушение кишечной микрофлоры. Между тем в многочисленных исследованиях доказано, что дисбаланс кишечной микробиоты сопровождается повышением проницаемости слизистой оболочки ЖКТ, что приводит к проникновению агрессивных агентов через расширенные межклеточные пространства. Это сопровождается возникновением субклинического воспаления в подслизистом слое, что ведет к нарушениям моторной функции и повышению висцеральной чувствительности. Таким образом, дисбаланс кишечной микрофлоры – один из важнейших факторов формирования клинических симптомов СРК. В статье с позиций доказательной медицины обоснованы преимущества применения регулятора моторики пищеварительного тракта тримебутина при функциональных заболеваниях ЖКТ. Представлены современные научные данные об эффективности коррекции микробиоты в купировании симптоматики СРК. В частности, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показана эффективность мультиштаммового пробиотического комплекса на выраженность клинических симптомов СРК. Оптимальная схема лечения больного с СРК должна включать препарат, корректирующий моторику ЖКТ и снижающий висцеральную гиперчувствительность в комплексе с пробиотическим комплексом, содержащим штаммы бактерий, показавших свою эффективность у данной группы больных.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, абдоминальный болевой синдром, висцеральная гиперчувствительность, тримебутин, нарушение микробиоты кишечника, пробиотики, синбиотики

Для цитирования: Голованова Е.В. Как повысить эффективность лечения больных с синдромом раздраженного кишечника? *Медицинский совет.* 2021;(5):134–140. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-134-140.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

How to improve effectiveness of treatment of patients with irritable bowel syndrome?

Elena V. Golovanova, ORCID: 0000-0002-8034-5329, golovanovaev@mail.ru

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

Abstract

This article discusses ways to improve the effectiveness of treatment of irritable bowel syndrome (IBS), one of the most common functional gastrointestinal disorders (FGID). The significance of this issue is caused by high frequency of pathology detection among the young employable population and the difficulties in choosing an effective treatment that relieves not only the symptom severity, but also the frequency of relapses. Inadequate therapy reduces patients' compliance with treatment and significantly worsens their quality of life. The choice of a drug that fails to provide a positive effect on all factors that form the pain syndrome is the most common reason for ineffective treatment. In addition, the measures aimed at managing such pathogenic factors as intestinal microbiota dysbiosis are often not taken. Meanwhile, numerous studies have shown that the intestinal microbiota imbalance is accompanied by increased intestinal permeability, which leads to the penetration of aggressive agents through extended intercellular spaces. This is accompanied by the occurrence of subclinical inflammation in the submucosal layer, which results in impaired motor function and increased visceral sensitivity. Thus, the intestinal microflora imbalance is one of the most important factors that form clinical symptoms of IBS. The article substantiates the advantages of using trimebutin, a gastrointestinal tract motility regulator, in functional gastrointestinal diseases from the standpoint of evidence-based medicine. The modern scientific knowledge on the effectiveness of microbiota adjustment in alleviating IBS symptoms is presented. In particular, the double-blind, placebo-controlled study has shown the efficacy of a multi-strain probiotic complex in relieving clinical symptom severity of IBS. The optimal treatment regimen for a patient with IBS should include a drug regulating the gastrointestinal motility and reducing visceral hypersensitivity and a probiotic complex containing bacterial strains that have proved their efficacy in this group of patients.

Keywords: irritable bowel syndrome, abdominal pain syndrome, visceral hypersensitivity, trimebutin, intestinal microbiota dysbiosis, probiotics, synbiotics

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные заболевания (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются актуальной медицинской проблемой во всем мире, что обусловлено широкой распространенностью этой патологии среди лиц молодого трудоспособного возраста. В эпидемиологических исследованиях показано, что больные с ФЗ ЖКТ являются нетрудоспособными значительно чаще и большее число дней в году, чем лица этой же возрастной группы с другой патологией [1]. Большой проблемой является также недостаточная эффективность лечения данной категории пациентов, что стимулирует постоянный поиск новых лекарственных препаратов и схем их применения.

Наиболее распространенным среди ФЗ ЖКТ является синдром раздраженного кишечника (СРК). Интенсивная и трудно поддающаяся лечению симптоматика при СРК (абдоминальный болевой синдром, расстройства стула), которая приводит к выраженному снижению качества жизни (КЖ), обусловлена прежде всего нарушениями моторной функции пищеварительного тракта.

ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Одним из основных факторов развития патологии является расстройство регуляции моторики ЖКТ вследствие дисбаланса взаимодействия центрального и периферического отделов нервной системы, т. е. нарушения функционирования т. н. оси «мозг – кишечник – мозг». Взаимодействие периферического отдела нервной системы с головным мозгом осуществляется посредством передачи импульсов с висцеральных рецепторов (ноцицепторов) в составе энтеральной нервной системы (ЭНС). Энтеральная нервная система осуществляет регуляцию моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта путем синтеза биологически активных веществ и реакции ответственных за стимуляцию моторики нервных клеток, расположенных на всем протяжении пищеварительного тракта в виде сплетений, известных под названиями «ауэрбаховское» и «мейснеровское», а также расположенных в виде отдельных клеток (клетки Кахаля).

В регуляции моторики пищеварительного тракта также принимают участие опиоидные рецепторы m (μ), k (κ) и δ (δ). Стимуляция этих рецепторов приводит к нормализации моторной функции пищеварительного тракта на всем протяжении. Кроме этого, опиоидные рецепторы отвечают за выраженность передаваемого нервного импульса, т. е. участвуют в формировании висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ), которая является основополагающим фактором развития интенсивного рецидивирующего болевого синдрома, не поддающегося полной коррекции

препаратами со спазмолитическим эффектом. В исследованиях показано, что ВГЧ определяет выраженность и стойкость болевого абдоминального синдрома при СРК и напрямую достоверно коррелирует с интенсивностью боли. Также ВГЧ стимулирует развитие «вторичного» спастического сокращения гладкой мускулатуры ЖКТ, что, в свою очередь, по принципу «порочного круга» вновь приводит к нарушению моторной и эвакуаторной функций кишечника.

Причинами неэффективного лечения СРК, проявляющегося в недостаточном купировании симптомов и частом их рецидивировании, является применение препаратов, которые не могут комплексно воздействовать на сложную многоступенчатую регуляцию функционирования пищеварительного тракта и не могут нормализовать моторику ЖКТ на всем протяжении, а также не обладают возможностью снижать висцеральную гиперсенситивность.

ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Европейские и российские эксперты рекомендуют для лечения больных СРК в качестве препаратов первой линии спазмолитики, показавшие свою эффективность и безопасность в хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализах. В Римских критериях IV пересмотра 2016 г. и в российских клинических рекомендациях 2017 г. в список этих препаратов включен тримебутин малеат, имеющий явные преимущества перед другими спазмолитиками за счет воздействия на энкефалинергическую систему пищеварительного тракта (УДД 2, УУР В) [2].

Тримебутин является агонистом (стимулятором) опиоидных рецепторов всех типов, основная функция которых в организме – регулирование болевых ощущений. Опиоидные (син. опийные) рецепторы – это разновидность рецепторов нервной системы, относящихся к рецепторам, сопряженным с G-белком [3–5]. Эти рецепторы широко распространены в головном, спинном мозге, а также на всем протяжении пищеварительного тракта и в других органах. В процессе функционирования четыре основные группы опийных рецепторов – μ (μ), δ (δ), κ (κ) и ноцицептиновые (ORL1) связываются как с эндогенными (синтезируемыми в организме), так и с экзогенными (поступающими извне) опиоидными лигандами. При активации опиоидного рецептора ингибируется аденилатциклаза, которая играет важную роль при синтезе вторичного посредника – циклической АМФ (цАМФ), а также осуществляется регулирование ионных каналов. В частности, угнетение потенциал-зависимых кальциевых каналов в пресинаптическом нейроне приводит к уменьшению выброса возбуждающих нейромедиаторов (таких

как глутаминовая кислота), а активация калиевых каналов в постсинаптическом нейроне приводит к гиперполяризации мембраны, что уменьшает чувствительность нейрона к возбуждающим нейромедиаторам [6, 7]. Экзогенной опиоидной лигандой является и молекула тримебутина, которая стимулирует все типы опиоидных рецепторов, что обуславливает действие препарата на всем протяжении ЖКТ. Стимулируя κ-рецепторы, тримебутин блокирует возбуждающие нейроны ЭНС и, таким образом, угнетает исходно гиперактивированную моторику. Наряду с этим, стимулируя μ- и δ-опиоидные рецепторы, препарат блокирует тормозные нейроны ЭНС и, таким образом, стимулирует моторику ЖКТ при ее исходном угнетении. За счет нормализации моторной активности пищеварительного тракта тримебутин на малеат вторично способствует снятию спастического компонента двигательных расстройств и снижению болевого синдрома, связанного со спазмом. Кроме того, тримебутин повышает порог болевой чувствительности в результате воздействия на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга [2]. Препарат обладает собственным спазмолитическим действием за счет имеющегося у него свойства блокировать натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ.

Основанием для включения препарата в европейские и российские клинические рекомендации послужила мощная доказательная база: эффективность тримебутина при лечении больных СРК продемонстрирована в ряде метаанализов и систематических обзоров [8–12]. Анализ подгрупп различных спазмолитиков в метаанализе, изучавшем их эффективность в купировании абдоминального болевого синдрома у больных СРК, выявил статистически достоверное улучшение при абдоминальной боли для тримебутина (RR 1,32; 95% CI 1,07 до 1,64; 140). Тримебутин обладает высоким уровнем доказанной эффективности при болях в животе, запоре и диарее у больных СРК, улучшает их общее клиническое состояние, повышает качество жизни и обладает хорошим профилем безопасности (УДД 1а, УУР А)^{1,2} [10, 13–18].

Модулирующий моторику кишечника эффект тримебутина у больных СРК продемонстрирован в российском клиническом исследовании [19], в котором через 4 нед. лечения тримебутином в суточной дозе 600 мг у пациентов с СРК с запорами частота стула увеличилась в 94% случаев, а у пациентов с СРК с диареей уменьшилась в 75%. В китайском рандомизированном исследовании показана высокая эффективность тримебутина в коррекции диареи у больных с функциональной диспепсией и СРК с диареей [15].

На российском рынке доступен для широкого применения препарат тримебутина под торговым названием

Необутин®, который хорошо зарекомендовал себя в реальной клинической практике, доказал терапевтическую эффективность и высокую безопасность. Эффективность данного препарата показана в ряде российских клинических исследований, причем было выявлено [20], что эффект наступает уже после первого его приема. Через 20 мин после приема 200 мг тримебутина (Необутин®) все пациенты отмечали улучшение (уменьшение выраженности боли по 10-балльной шкале): полное исчезновение боли отметил 21 пациент (87,5%), существенное уменьшение боли – 3 пациента (12,5%). У 2 больных через 20 мин интенсивность болевого синдрома снизилась с 6 до 1 балла, а у 1 пациента – с 7 до 2 баллов. Через полчаса после приема 200 мг препарата Необутин® больные отметили полное исчезновение абдоминальной боли. Таким образом, применение препарата Необутин® позволяет купировать болевой синдром у больных СРК в течение 20 мин. В другом российском исследовании, включавшем 60 больных с различными вариантами СРК, улучшение состояния после приема первой таблетки препарата отметили 75% участников. Лечение препаратом Необутин® в суточной дозе 600 мг в сутки курсом 30 дней сопровождалось выраженной терапевтической эффективностью в отношении основного симптома патологии – абдоминального болевого синдрома. Полное купирование боли отметили 30% участников, уменьшение ее интенсивности – 40%. Кроме этого, больные отмечали исчезновение метеоризма в 47% случаев и урчания в животе – в 50%. В этой работе показана также высокая безопасность препарата Необутин®: слабовыраженные побочные эффекты выявлены у 5 больных (8,3%), серьезных побочных явлений не наблюдали [21].

Несмотря на быстрый эффект препарата Необутин® в отношении абдоминального болевого синдрома, для полного и стойкого купирования клинических симптомов необходим курсовой прием до 30 дней, поскольку для нормализации нарушенной моторики ЖКТ недостаточно нескольких дней приема. Для предупреждения рецидивов рекомендуется прием препарата Необутин® курсом до 12 нед., пролонгация курса лечения до 3 мес. приводит к большему клиническому эффекту в отношении болевого абдоминального синдрома [18]. В связи с этим оптимальной формой для курсового лечения больных СРК является Необутин® Ретард (300 мг) с пролонгированным действием, преимуществом которого является 2-кратный суточный прием, что повышает приверженность больных к лечению.

Применение спазмолитических препаратов в качестве монотерапии СРК приводит к эффективному купированию симптомов не более чем в 30% случаев [2], поэтому непрерывно происходит поиск новых терапевтических возможностей и схем для более эффективного лечения этой категории пациентов.

РОЛЬ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ БАЛАНСА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В последние годы все больше работ посвящено изучению дисфункции взаимодействия между нормальной микрофлорой толстой кишки и слизистой оболочкой кишечника

¹ Приказ Минздрава России от 24 декабря 2012 г. №1420н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (без диареи)». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9003-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1420n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-sindrome-razdrazhennogo-kishechnika-bez-diarei>.

² Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. №774н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9001-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-774n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-sindrome-razdrazhennogo-kishechnika-s-diareey>.

у больных СРК. Известно, что микрофлора оказывает значительное местное влияние на состояние моторики ЖКТ, и нарушение баланса микроорганизмов приводит к снижению порога чувствительности миоцитов, стимуляции выработки холецистокинина и других биологически активных веществ, активации иммунной системы в слизистой оболочке [22]. Изменения в микробиоте толстой кишки могут привести к избыточному размножению газообразующих микроорганизмов и/или микроорганизмов, участвующих в деконъюгации желчных кислот, а это, в свою очередь, приводит к нарушению водно-электролитного обмена в толстой кишке [23] и формированию клинических симптомов СРК.

Представители облигатной микрофлоры кишечника вырабатывают большое количество различных биологически активных веществ, регулирующих моторику ЖКТ: медиаторы (гистамин, серотонин, циклические АМФ и др.), токсины и пептиды, бактериальные метаболиты желчных кислот, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и др. Проведенные в последнее время исследования также показали, что микробная флора участвует в формировании висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК.

Роль нарушений микробиоты в формировании СРК подтверждается растущим количеством доказательств возникновения данной патологии после приступа острого гастроэнтерита, который сопровождается воспалением, индуцированным инфекционными агентами [24]. У ряда больных СРК коррекция избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) сопровождается выраженным снижением симптоматики, что также свидетельствует о вкладе микробных аномалий в симптомы СРК [25].

Большое количество исследований по изучению эффективности коррекции нарушенной микрофлоры ЖКТ в лечении СРК позволило накопить данные, свидетельствующие о том, что использование пробиотических штаммов (живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина) может быть полезным для контроля клинических симптомов СРК [26, 27]. Эксперты Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО), участвовавшие в разработке глобальных клинических рекомендаций по применению пробиотических и пребиотических средств при заболеваниях гастроэнтерологического профиля, подчеркивают возможность применения пробиотиков у больных СРК с целью снижения выраженности абдоминальной боли, вздутия, распирания, улучшения качества жизни. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника у взрослых 2017 г. также включают использование пробиотиков для коррекции нарушения микрофлоры кишечника с целью купирования клинических симптомов [2].

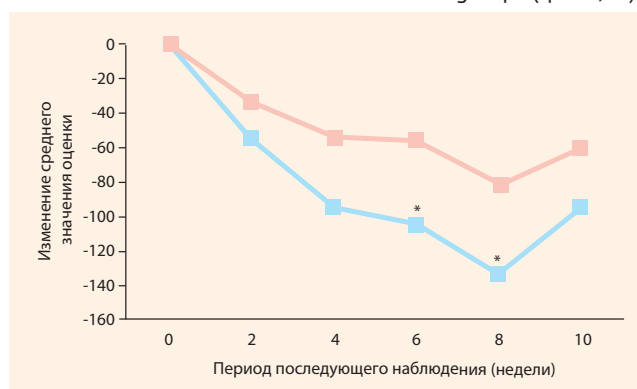
Наряду с этим, по-прежнему требуются разъяснения необходимости четкого определения выбора бактериальных штаммов, дозировки и жизнеспособности используемых пробиотических организмов. В качестве штаммов, доказавших эффективность при СРК, ВГО указывает на *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus*, *Enterococcus faecium* [28]. При выборе препарата необходимо учитывать также современные требования

к пребиотическим средствам, среди которых: соответствие штаммового состава задачам восстановления нормальной иерархической структуры доминирования видов (т.е. наличие в составе бифидо- и лактобактерий), способность оставаться жизнеспособными при прохождении через ЖКТ (доставка в кишечнорастворимой капсуле), безопасность при применении у человека (штамм должен быть зарегистрирован в международном депозитарии штаммов согласно номенклатуре), количество микроорганизмов не менее миллиарда (10^9) бактериальных клеток в капсуле или таблетке на момент продажи, стабильность при хранении в обычных условиях, клинически доказанная польза для здоровья (ВГО).

В одном из британских исследований была показана эффективность LAB4, мультиштаммового пробиотика, в воздействии на симптомы СРК [29]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 52 больных с СРК (отбор по критериям Римских критериев II). Участники были рандомизированы для получения пробиотического препарата, содержащего два штамма *Lactobacillus acidophilus* CUL60 (NCIMB 30157) и CUL21 (NCIMB 30156), *Bifidobacterium lactis* CUL34 (NCIMB 30172) и *Bifidobacterium bifidum* CUL20 (NCIMB 30153) с общим количеством $2,5 \times 10^{10}$ КОЕ в капсуле или плацебо в течение 8 нед. Сравнение эффективности пробиотика с плацебо через 6 нед. показало значительную разницу в баллах по шкале тяжести симптомов в пользу пробиотика ($P = 0,0347$; разница между группами: -47,82; 95% ДИ: от -92,18 до -3,4) и через 8 нед. ($P = 0,0217$; разница между группами: -52,73; 95% ДИ: от -97,67 до -7,78), но через 2 нед. после окончания лечения не было обнаружено значительных различий между группами пробиотика и плацебо (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Влияние полиштаммового пробиотика LAB4 на выраженность тяжести симптомов у больных СРК. Выявлено снижение общей тяжести симптомов (среднее значение) после терапии пробиотиками (■) и в контрольных (■) группах по сравнению с исходным уровнем и между группами лечения (* $p < 0,05$)

● **Figure 1.** Effect of LAB4 multi-strain probiotic on the symptom severity in patients with IBS. Mean decrease in the overall symptom severity score was also detected after probiotic therapy (■) in the control (■) groups as compared to the baseline and between the treatment groups (* $p < 0,05$)



Выявлено снижение общей тяжести симптомов (среднее значение) после терапии пробиотиками (■) и в контрольных (■) группах по сравнению с исходным уровнем и между группами лечения (* $p < 0,05$) [29].

На протяжении всего исследования для всех оцениваемых симптомов в группе больных, принимавших полиштаммовый пробиотик, было зарегистрировано более выраженное улучшение, чем в группе плацебо (рис. 2).

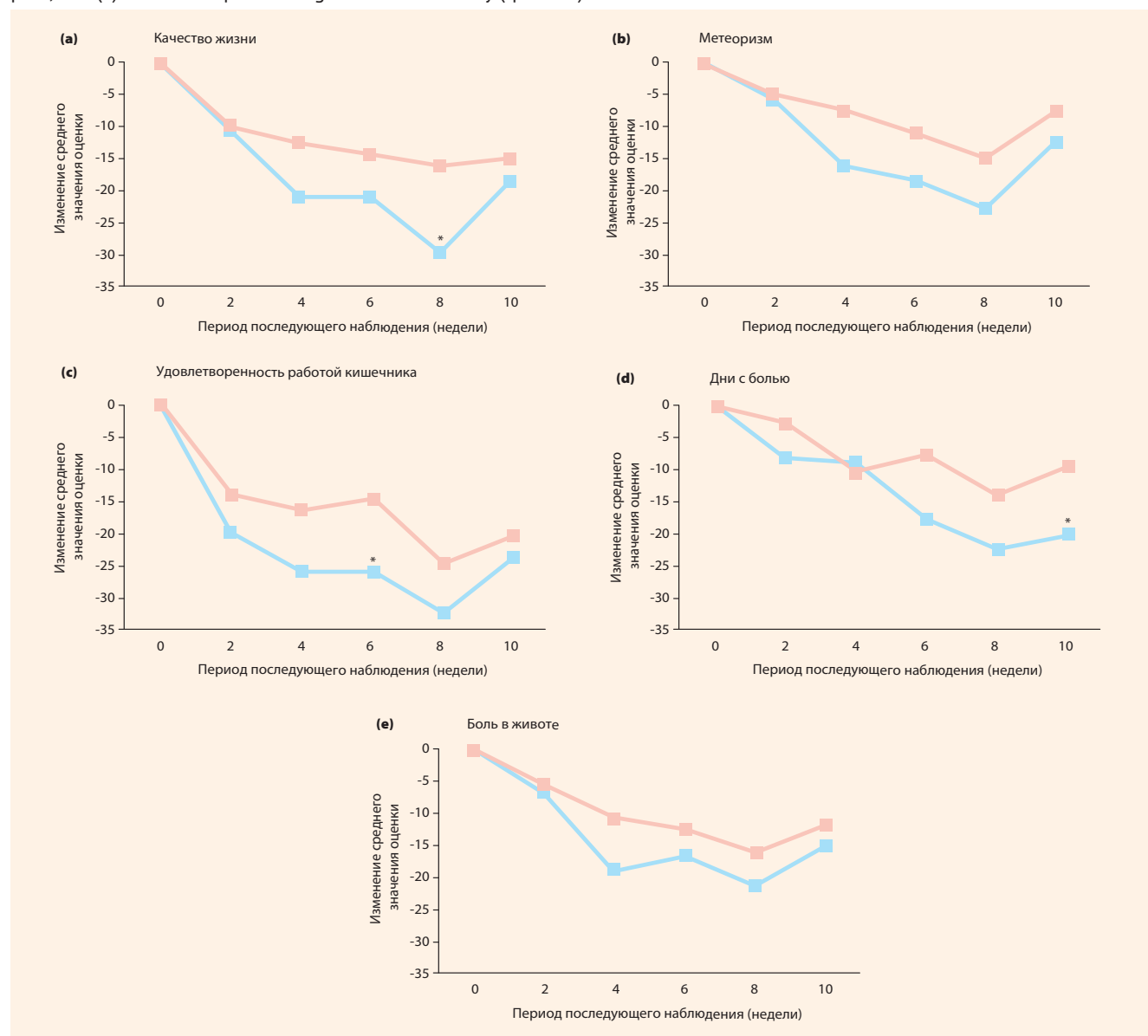
Значительные улучшения качества жизни (рис. 2а) были зарегистрированы у тех, кто получал пробиотик, в конце периода приема препарата ($p = 0,0068$; разница между группами: $-13,58$; 95% ДИ: от $-23,38$ до $-3,78$ на 8-й нед.), и это было связано со значительным улучшением удовлетворенности работой кишечника (рис. 2с) у испытуемых в группе пробиотика по сравнению с группой плацебо через 6 нед. ($p = 0,0422$; разница между группами: $-11,05$; 95% ДИ: от $-21,70$ до $-0,39$). Количество зарегистрированных дней с болью (рис. 2д) было значительно ниже в группе пробиотика на 10-й нед., чем в группе плацебо ($p = 0,0448$; разница между группами: $-10,97$; 95% ДИ: от $-21,69$ до $-0,26$) [29].

Таким образом, у добровольцев, получавших мультиштаммовый пробиотический комплекс в течение 8-недельного периода, наблюдалось статистически значимое улучшение показателей тяжести симптомов СРК и показателей качества жизни, уменьшение дней с болью и улучшение работы кишечника, чем в группе плацебо. Это подтверждает эффективность сочетания в комплексе нескольких штаммов, дополняющих положительное действие друг друга на функционирование ЖКТ.

Данные, опубликованные в систематическом обзоре, полученные на основании анализа более 20 РКИ, свидетельствуют о снижении выраженности симптомов и улучшении качества жизни больных СРК при применении пробиотиков, содержащих штаммы *L. plantarum* и *B. Infantis* [30].

На российском рынке доступна к использованию мультиштаммовая синбиотическая биологически активная добавка

● **Рисунок 2.** Изменение (среднее значение) показателей в баллах для (а) качества жизни, (б) вздутия живота, (в) удовлетворенности работой кишечника, (г) дней с болью и (д) боли в животе в течение 10-недельного исследования (* $p < 0,05$)
● **Figure 2.** Mean change in scores for (a) quality of life, (b) abdominal bloating, (c) satisfaction with bowel habits, (d) days with pain, and (e) abdominal pain during the 10-week study (* $p < 0.05$)



под торговым названием Максилак®, которая отвечает всем современным требованиям к пробиотическим средствам. Комплекс содержит 9 штаммов пробиотических бактерий, обладающих доказанным положительным эффектом на состояние слизистой ЖКТ в дозе, соответствующей требованиям ВГО. Необходимо отметить, что в состав Максилак® входят штаммы, рекомендованные ВГО (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus*), а также штаммы, эффективность которых показана в вышеописанных исследованиях (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*).

Максилак® создан с уникальной технологией защиты капсулы SFERA, что позволяет сохранить жизнеспособность всех входящих в ее состав бактериальных штаммов при прохождении через верхние отделы пищеварительного тракта. Инновационная технология капсулы позволяет без потери качественного и количественного состава пройти три агрессивных естественных барьера, а именно: кислую среду желудка, соли желчных кислот и пищеварительные ферменты, а оболочка из коллоидных полисахаридов защищает содержимое от воздействия влаги и высоких температур.

Преимуществом Максилак® является то, что этот комплекс является синбиотиком, т. е., помимо бактериальных пробиотических штаммов, содержит пребиотик, фрукто-олигосахариды, которые стимулируют быстрое размножение бифидобактерий, уменьшают количество токсинов

в кишечнике, нормализуют моторную функцию ЖКТ, принимают участие в регуляции липидного и жирового обмена, стимулируют синтез витаминов группы В. Режим дозирования Максилак® – 1 капсула в день курсом до 30 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированное применение регулятора моторики Необутин® с доказанной высокой эффективностью и синбиотика Максилак®, содержащего штаммы, показавшие свою эффективность при СРК, дает возможность существенно повысить эффективность лечения этой категории пациентов, воздействуя комплексно на патогенетические звенья нарушений моторики и висцеральной чувствительности. Нормализация моторики на всем протяжении пищеварительного тракта способствует стабильности баланса кишечной микробиоты, а коррекция нарушенного состава микрофлоры, в свою очередь, снижает висцеральную гиперчувствительность и регулирует перистальтику ЖКТ. Такое лечение не только быстро и эффективно купирует клинические симптомы, но и снижает риск развития рецидива, тем самым существенно повышая качество жизни больных СРК.



Поступила / Received 23.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2021

Принята в печать / Accepted 14.04.2021

Список литературы

- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Ивашкин В.Т., Шельгин 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;5(7):6–93. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
- Dhawan B.N., Cesselin F., Raghubir R., Reisine T., Bradley P.B., Portoghesi P.S., Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996;48(4):567–592. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8981566/>.
- Janecka A., Fichna J., Janeczek T. Opioid receptors and their ligands. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(1):1–17. doi: 10.2174/1568026043451618.
- Waldhoer M., Bartlett S.E., Whistler J.L. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem.* 2004;73:953–990. doi: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940.
- Schatzberg A.F., Charles B. Nemeroff. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. The American Psychiatric Publishing; 2009. 1648 p.
- Katzung B.G. *Basic & clinical pharmacology*. 10th ed. McGraw-Hill Medical; 2007. 1200 p. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2249>.
- Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C. Metaanalysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(5):499–510. doi: 10.1111/j.1365-2036.1994.tb00322.x.
- Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Metaanalysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(3):355–361. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x.
- Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
- Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012;77(2):82–90. doi: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002.
- Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res.* 1997;25(5):225–246. doi: 10.1177/030006059702500501.
- Phillips B., Ball C., Sackett D., Badenoch D., Straus S., Haynes B., Dawes M., Howick J. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine—levels of evidence (March 2009)*. 2009. Available at: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
- Schang J.-C., Devroede S.G., Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(4):330–336. doi: 10.1007/BF02053934.
- Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N., Yan R., Li H.J., Lin Y.H., Zeng Z.Y. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007;46(11):899–902. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261269/>.
- Lüttecke K. A trial of trimebutine in spastic colon. *J Int Med Res.* 1978;6(2):86–88. doi: 10.1177/030006057800600202.
- Schaffstein W., Panijel M., Luttecke K. Comparative safety and efficacy of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter double-blind study. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental.* 1990;47(1):136–145.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Семенова А.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Лобанова Е.Г. Опыт применения тримебутина малеата в режиме пролонгированной монотерапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Consilium Medicum.* 2018;20(8):74–79. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-trimebutina-maleata-v-rezhime-prolongirovannoy-monoterapii-u-patsientov-s-sindromom-razdrazhennogo-kishechnika>.
- Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. и др. Тримебутин при синдроме раздраженного кишечника. *Consilium Medicum.* 2011;(8):46–51.
- Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Медицинский совет.* 2016;(19):82–86. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-82-86.
- Минушкин О.Н., Топчий Т.Б., Чеботарева А.М., Баркалова Л.В., Серебrenникова Е.Я. Лечение СРК в свете Римских критериев – IV. Результаты клинического наблюдения эффективности применения препарата Необутин у пациентов с абдоминальной болью при СРК. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.* 2018;(1):34–35. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/ratsionalnaya_farmakoterapiya_funktsionalnykh_zabolevaniy_zhkt_v_sвете_rossiyskikh_i_mezhdunarodnykh.html?sphrase_id=64817.
- Quigley E.M. Probiotics in irritable bowel syndrome: an immunomodulatory strategy? *J Am Coll Nutr.* 2007;26:684–690. doi: 10.1080/07315724.2007.10719648.
- Агафонова Н.А. Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению. *Доктор.ру.* 2015;1;2(103):55–58. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23816250>.

24. Dupont A.W. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(5):378–384. doi: 10.1007/s11894-007-0046-8.
 25. Pimentel M. Do antibiotics influence IBS? *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2681. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12385465/>.
 26. Hotel, Amerian. (2001). Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria – Joint FAO/WHO Expert Consultation; 2014. Available at: https://www.researchgate.net/publication/237102730_Health_and_Nutritional_Properties_of_Probiotics_in_Food_Including_Powder_Milk_with_Live_Lactic_Acid_Bacteria_-_Joint_FAO/WHO_Expert_Consultation.
 27. Quigley E., Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(3):166–172. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00879.x.
 28. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.* 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>.
 29. Williams E.A., Stimpson J., Wang D., Plummer S., Garaiova I., Barker M.E., Corfe M. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study & B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):97–103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03848.x.
 30. Sniffen J.C., McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidencebased practical guide. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0209205. doi: 10.1371/journal.pone.0209205.
-
- ## References
1. 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.
 2. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y.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 gastroenterologii, 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.
 3. Dhawan B.N., Cesselin F., Raghubir R., Reisine T., Bradley P.B., Portoghesi P.S., Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996;48(4):567–592. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8981566/>.
 4. Janecka A., Fichna J., Janecki T. Opioid receptors and their ligands. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(1):1–17. doi: 10.2174/1568026043451618.
 5. Waldhoer M., Bartlett S.E., Whistler J.L. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem.* 2004;73:953–990. doi: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940.
 6. Schatzberg A.F., Charles B. Nemeroff. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology.* The American Psychiatric Publishing; 2009. 1648 p.
 7. Katzung B.G. *Basic & clinical pharmacology.* 10th ed. McGraw-Hill Medical; 2007. 1200 p. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2249>.
 8. Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C. Metaanalysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(5):499–510. doi: 10.1111/j.1365-2036.1994.tb00322.x.
 9. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Metaanalysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(3):355–361. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x.
 10. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
 11. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012;77(2):82–90. doi: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002.
 12. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res.* 1997;25(5):225–246. doi: 10.1177/030006059702500501.
 13. Phillips B., Ball C., Sackett D., Badenoch D., Straus S., Haynes B., Dawes M., Howick J. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine—levels of evidence (March 2009).* 2009. Available at: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
 14. Schang J.-C., Devroede S.G., Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(4):330–336. doi: 10.1007/BF02053934.
 15. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N., Yan R., Li H.J., Lin Y.H., Zeng Z.Y. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007;46(11):899–902. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261269/>.
 16. Lüttecke K. A trial of trimebutine in spastic colon. *J Int Med Res.* 1978;6(2):86–88. doi: 10.1177/030006057800600202.
 17. Schaffstein W., Panijel M., Luttecke K. Comparative safety and efficacy of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter double-blind study. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental.* 1990;47(1):136–1345.
 18. Mayev I.V., Samsonov A.A., Semenova A.V., Kuznetsova E.I., Andreyev D.N., Lobanova E.G. Experience in trimebutine maleate use in a prolonged monotherapy regimen in patients with irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum.* 2018;20(8):74–79. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-trimebutina-maleata-v-rezhime-prolongirovan-noy-monoterapii-u-patsientov-s-sindromom-razdrzhennogo-kishechnika>.
 19. Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ardatkaya M.D. et al. Trimebutin in the treatment of irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum.* 2011;(8):46–51. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-trimebutina-maleata-v-rezhime-prolongirovan-noy-monoterapii-u-patsientov-s-sindromom-razdrzhennogo-kishechnika>.
 20. Trukhan D.I., Grishchikina I.A., Bykhovtsev N.A. Trimebutin in the treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(19):82–86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-82-86.
 21. Minushkin O.N., Topchii T.B., Chebotareva A.M., Barkalova L.V., Serebrennikova E.Ya. Treatment of IBS in the light of the Roman IV criteria. Results of clinical observation of the efficacy of Neobutin in patients with abdominal pain in IBS. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya = Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology.* 2018;(1):34–35. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/ratsionalnaya_farmakoterapiya_funktsionalnykh_zabolevaniy_zhkt_v_sвете_rossiyskikh_i_mezhdunarodnykh.html?phrase_id=64817.
 22. Quigley E.M. Probiotics in irritable bowel syndrome: an immunomodulatory strategy? *J Am Coll Nutr.* 2007;26:684–690. doi: 10.1080/07315724.2007.10719648.
 23. Agafonova N.A. Mechanisms underlying motility problems in functional gastrointestinal disorders: from pathogenesis to treatment. *Doctor.Ru.* 2015;12(103):55–58. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23816250>.
 24. Dupont A.W. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(5):378–384. doi: 10.1007/s11894-007-0046-8.
 25. Pimentel M. Do antibiotics influence IBS? *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2681. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12385465/>.
 26. Hotel, Amerian. (2001). Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria – Joint FAO/WHO Expert Consultation; 2014. Available at: https://www.researchgate.net/publication/237102730_Health_and_Nutritional_Properties_of_Probiotics_in_Food_Including_Powder_Milk_with_Live_Lactic_Acid_Bacteria_-_Joint_FAO/WHO_Expert_Consultation.
 27. Quigley E., Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(3):166–172. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00879.x.
 28. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.* 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>.
 29. Williams E.A., Stimpson J., Wang D., Plummer S., Garaiova I., Barker M.E., Corfe M. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study & B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):97–103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03848.x.
 30. Sniffen J.C., McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidencebased practical guide. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0209205. doi: 10.1371/journal.pone.0209205.

Информация об авторе:

Голованова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; golovanovaev@mail.ru

Information about the author:

Elena V. Golovanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; golovanovaev@mail.ru

Пациент с синдромом запора на амбулаторно-поликлиническом приеме: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения

Д.И. Трухан✉, ORCID: 0000-0002-1597-1876, dmitry_trukhan@mail.ru

Е.Н. Деговцов, ORCID: 0000-0003-0385-8232, edego2001@mail.ru

О.В. Дрокина, ORCID: 0000-0002-3637-3146, amans@bk.ru

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

Резюме

Запор представляет серьезную медико-социальную проблему, обусловленную широкой распространенностью данного состояния, снижением качества жизни и социальной активности пациентов.

Для успешного лечения запора необходимо установить причины, приводящие к нарушению стула у пациента. Эта задача является первоочередной для врача на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Клинические особенности запоров в значительной степени зависят от их причины, продолжительности, тяжести и особенностей поражения кишечника. Запору часто сопутствуют общесоматические и другие гастроэнтерологические симптомы.

В статье рассмотрены основные состояния и заболевания, в клинической картине которых присутствует синдром запора, которые необходимо рассматривать врачу на амбулаторно-поликлиническом этапе при проведении дифференциальной диагностики и назначении соответствующего лечения, предполагающего и воздействие на причинные факторы.

В настоящее время препараты, созданные на основе высокомолекулярного полиэтиленгликоля 4000, широко используются для лечения хронических запоров у взрослых и детей в большинстве стран мира. Препараты на основе полиэтиленгликоля 4000 доступны по цене и удобны в применении, их можно использовать как амбулаторно, так и в стационаре. Препараты полиэтиленгликоля 4000 действуют быстро, отличаются высокой эффективностью и переносимостью, обладают высоким профилем безопасности (практически не оказывает влияния на гомеостаз) как для взрослых пациентов, так и в педиатрической практике. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения препаратов полиэтиленгликоля 4000.

Текущие международные клинические руководства и отечественные клинические рекомендации по лечению запоров рекомендуют использовать препараты полиэтиленгликоля 4000 вместо лактулозы и слабительных средств, формирующих объем, при симптоматическом лечении запоров у детей и взрослых. Во второй части обзора рассмотрены возможности препаратов полиэтиленгликоля 4000 и первого отечественного препарата полиэтиленгликоля 4000 в лечении хронического запора.

Ключевые слова: амбулаторно-поликлиническая практика, запор, причинные факторы, дифференциальный диагноз, лечение хронического запора, полиэтиленгликоль 4000

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Дрокина О.В. Пациент с синдромом запора на амбулаторно-поликлиническом приеме: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2021;(5):142–153. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-142-153.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Patient with constipation syndrome at the ambulatory-polyclinic reception: actual aspects of differential diagnosis and treatment

Dmitry I. Trukhan✉, ORCID: 0000-0002-1597-1876, dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny N. Degovtsov, ORCID: 0000-0003-0385-8232, edego2001@mail.ru

Olga V. Drokina, ORCID: 0000-0002-3637-3146, amans@bk.ru

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

Abstract

Constipation is a serious medical and social problem due to the widespread prevalence of this condition, a decrease in the quality of life and social activity of patients. For the successful treatment of constipation, it is necessary to establish the causes leading to the violation of the stool in the patient. And this task is a priority for the doctor at the outpatient stage.

The clinical features of constipation largely depend on their cause, duration, severity and characteristics of intestinal damage. Constipation is often accompanied by general somatic and other gastroenterological symptoms.

Within the framework of the review article, the main conditions and diseases are considered, in the clinical picture of which there is constipation syndrome, which must be considered by the doctor at the outpatient stage when conducting differential diagnosis and prescribing appropriate treatment, which also presupposes impact on causal factors. Currently, drugs based on high molecular weight polyethylene glycol 4000 are widely used to treat chronic constipation in adults and children in most countries

of the world. Preparations based on polyethylene glycol 4000 are affordable and easy to use, they can be used both on an out-patient basis and in a hospital. Polyethylene glycol 4000 preparations act quickly, are highly effective and well tolerated, have a high safety profile (practically does not affect homeostasis) both for adult patients and in pediatric practice. International clinical trials have shown the possibility of long-term use of polyethylene glycol 4000 preparations.

Current international clinical guidelines and domestic clinical guidelines for the treatment of constipation recommend the use of polyethylene glycol 4000 preparations instead of lactulose and volume-forming laxatives in the symptomatic treatment of constipation in children and adults. In the second part of the review, the possibilities of polyethylene glycol 4000 and the first domestic drug polyethylene glycol 4000 in the treatment of chronic constipation are considered.

Keywords: ambulatory polyclinic practice, constipation, causative factors, differential diagnosis, chronic constipation treatment, polyethylene glycol 4000

For citation: Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Drokina O.V. Patient with constipation syndrome at the ambulatory-polyclinic reception: actual aspects of differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):142–153. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-142-153.

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

ВВЕДЕНИЕ

Запор, или констипация (от лат. constipatio – скопление, нагромождение, уплотнение), представляет собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную широкой распространенностью данного состояния, снижением качества жизни и социальной активности пациентов. Согласно статистическим данным, в разных странах запором страдают 15–35% взрослого населения [1–4].

У здоровых людей частота стула может изменяться от 3 раз в день до 3 раз в неделю и лишь изменения в объеме и консистенции стула, а также примесь крови, гноя или остатков непереваренной пищи указывают на болезнь. Масса стула здоровых взрослых колеблется от 100 до 300 г/сут и находится в зависимости от количества клетчатки в пище и объема остающейся в нем воды и неусвоенных веществ.

Термин «запор» подразумевает перманентное или интермиттирующее нарушение функции толстой кишки, проявляющееся количественно – редким опорожнением (реже 3 раз в неделю) либо качественно – дефекация сопровождается вынужденным натуживанием, занимающим более 25% общего времени акта дефекации.

Диагностические критерии хронического запора уточнены в рамках консенсуса «Римские критерии IV» [5, 6]. Наличие запора подтверждают имеющиеся у пациента по крайней мере в 25% дефекаций два или более из следующих симптомов: 1) консистенция формы кала – I и II тип по Бристольской шкале (Bristol Stool Form Scale); 2) ощущение неполной эвакуации кишечного содержимого; 3) ощущение препятствия при прохождении каловых масс; 4) использование пальцевой помощи при акте дефекации (необходимость ручного вспоможения для облегчения эвакуации кала).

В клинических рекомендациях Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) [4] предлагается рассматривать запор как удлинение интервалов между актами произвольной дефекации до 72 ч и более, сопровождающееся, как правило, комплексом симптомов в виде изменения формы и консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный кал – I и II типы по Бристольской шкале), ощущением неполного опорожнения кишки, необходимостью избыточного, нередко бесполезного натужи-

вания, а также приобретающего характер зависимости приема слабительных препаратов или проведения манипуляций, облегчающих достижение акта дефекации (клизмы, ручное пособие и т.п.).

Вместе с тем целесообразно упомянуть и о хронобиологическом подходе к проблеме запора, рассматривающем дефекацию в качестве одного из фундаментальных циркадианных (околосуточных) ритмов организма человека, и соответственно этому подходу частота дефекации в норме регулярна и составляет не менее 7 регулярных актов в неделю [7, 8].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра запор занимает отдельную позицию – K 59.0.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Для успешного лечения запора необходимо установить причины, приводящие к нарушению стула у пациента. Эта задача является первоочередной для врача на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Широкое распространение запора в настоящее время является следствием образа жизни и диеты современного человека. Развитию запора способствуют гиподинамия, сидячий образ жизни, наличие заболеваний, ограничивающих двигательную активность пациента (хроническая сердечная и дыхательная недостаточность), длительный период иммобилизации. Вместе с тем причиной запора может быть и гиперактивный, беспокойный образ жизни пациента, при котором ему сложно и некогда уделить достаточное внимание опорожнению кишечника, что приводит к подавлению безусловного и ослаблению/утрате условного рефлексов на его опорожнение.

Одной из наиболее часто встречающихся причин запора, связанного с медленным продвижением содержимого по толстой кишке, является алиментарный запор, в основе которого лежат особенности питания пациента. Возникновение запоров данного вида связано с малошлаковой диетой, недостаточным употреблением пищи, содержащей пищевые волокна. Закрепляющим действием обладают крепкий кофе и чай, какао, шоколад, рис, творог, желатин, айва, гранаты, груши, вяжущие продукты (хурма, черноплодная рябина, жимолость, черника), хлебобулочные, сдобные

хлебобулочные, мучные кулинарные и кондитерские изделия. Уменьшение объема потребляемой пищи, и особенно жидкости, тоже может быть частой причиной запора.

Развитию запора способствует искусственное голодание, длительные периоды между приемами пищи, слабительные или очистительные клизмы, предпринимаемые с целью похудения или поддержания массы тела на желаемом уровне, а также психоэмоциональные и стрессовые факторы.

Таким образом, с патогенетических позиций запор условно разделяется на три основных типа: алиментарный, механический и дискинетический. Алиментарный запор развивается вследствие дегидратации, т. е. уменьшения воды в организме. Она вызывается или снижением потребления воды или повышенным выделением ее почками. Вследствие дегидратации уменьшается содержание воды в кале, уменьшается его объем и возникает запор. Уменьшению объема кала способствует также сокращение объема потребляемой пищи и содержания пищевых волокон в рационе. Механический запор появляется в результате нарушения продвижения химуса по кишечнику органической природы. Дискинетический запор возникает вследствие функциональных нарушений. Термин «дискинетический запор» более точно отражает истинное состояние кишечника, чем принятые ранее термины «атонический» и «спастический» запор [3].

Исходя из состояния перистальтической активности кишечника, выделяют три основных варианта запора: 1) запор с замедленным транзитом; 2) запор с нормальным транзитом (сохраненной пропульсивной активностью толстой кишки); 3) запор по типу аноректального расстройства (проктогенный запор) или нарушения акта дефекации (диссинергическая дефекация).

В зависимости от непосредственных причин и способствующих факторов запоры разделяют на идиопатические (при нарушении моторной функции толстой кишки неизвестной этиологии), первичные и вторичные [2].

По продолжительности запоры подразделяют на острые (эпизодические), возникшие менее 3 мес. назад, и хронические, продолжающиеся более длительно.

Острые запоры. Эпизодический запор носит характер преходящего и, как правило, развивается в ответ на изменения условий жизни, питания, при стрессовых воздействиях, хирургических вмешательствах, постельном режиме и т. д.

При остром запоре на амбулаторно-поликлиническом этапе важно не пропустить urgentную патологию, в первую очередь развитие острой кишечной непроходимости. Так, динамическая (неосложненная) кишечная непроходимость обычно проявляется сильно увеличенным животом, отсутствием перистальтических шумов и заполненной калом прямой кишкой. Для органической (механической) кишечной непроходимости характерно вздутие живота, нередко его асимметрия; усиленная, визуально определяемая перистальтика; звучные шумы и шум «плеска» при аускультации; пустая ампула прямой кишки. В динамике по мере ухудшения состояния больного и развития перитонита усиленная перистальтика и громкие кишечные звуки стихают [9, 10].

Клинические проявления при хроническом запоре. Клинические особенности запоров в значительной степе-

ни зависят от их причины, продолжительности, тяжести и особенностей поражения кишечника. Запору часто сопутствуют общесоматические и гастроэнтерологические симптомы: головная боль, утомляемость, бессонница, снижение настроения, тошнота, снижение аппетита, вздутие и чувство распирания в животе либо боли спастического характера. При хроническом запоре в значительной части случаев можно отметить невротизацию пациентов и мнительность [11, 12].

Интересные данные о возможной связи запоров с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) были получены в когортном японском исследовании Ohsaki, в котором приняло участие 45 112 мужчин и женщин в возрасте 40–79 лет. В течение 13,3 года наблюдения 2 028 участников умерли от ССЗ. По сравнению с участниками в группе с частотой стула ≥ 1 раз/сут риск общей смертности от ССЗ был достоверно выше в группах с частотой стула 1 р/2–3 сут. и ≤ 1 р/4 сут.; многовариантные ОР (95% ДИ) в группах 1 р/2–3 сут. и ≤ 1 р/4 сут. составляли 1,21 (95% ДИ: 1,08–1,35) и 1,39 (95% ДИ: 1,06–1,81) соответственно [13].

Сами пациенты воспринимают понятие «запор» несколько по-другому, чем врачи, что при отсутствии активного расспроса может способствовать недостаточному распознаванию этого нарушения. Большинство из них подразумевает под запором необходимость чрезмерного натуживания или наличие твердого стула. Другие подразумевают под запором редкий стул, безуспешные позывы на дефекацию, дискомфорт в животе.

Первичные запоры. К первичным запорам относятся функциональные нарушения (синдром раздраженного кишечника и функциональный запор), а также аномалии и пороки развития толстой кишки и ее иннервации: долихо-сигма, долихоколон, мегаколон, инертная толстая кишка (или мегаректум), идиопатический медленно-транзитный запор, хроническая интестинальная псевдообструкция, синдром Пайра, синдром Хилаидити, болезнь Гиршпрунга.

В соответствии с последней редакцией консенсуса «Римские критерии IV», под синдромом раздраженного кишечника (СРК) понимается наличие у пациента рецидивирующей абдоминальной боли, в среднем как минимум 1 раз в неделю за предшествующие 3 мес., ассоциированной с двумя и более симптомами/факторами: 1) дефекацией; 2) изменением частоты стула; 3) изменением формы стула. При этом симптомы должны анамнестически отмечаться в течение последних 6 мес. и более при отсутствии явных анатомических и физиологических отклонений при проведении рутинного клинического обследования [5, 6]. Одним из вариантов СРК, выделяемых в соответствии с «Римскими критериями IV», является вариант с преобладанием запора (при котором твердый или комковатый стул отмечается чаще 25%, а жидкий или кашицеобразный реже 25% всех актов дефекации). При смешанном варианте чаще 25% всех актов дефекации отмечается как твердый, или комковатый, стул, так и жидкий, или кашицеобразный [6].

Пациент с СРК при сборе анамнеза может указывать на ежедневную дефекацию, но при уточнении часто она ограничивается выделением нескольких плотных комочков («овечий» кал) или калом в виде тонких полос (ленто-

видная форма, форма карандаша) – «огрызок карандаша». В начале дефекации может быть плотный оформленный кал, а затем кашицеобразный и даже водянистый, т. н. пробкообразный стул. При клиническом варианте СПК с запорами к нарушениям акта дефекации относятся и такие симптомы, как необходимость в дополнительных потужных усилиях, увеличение продолжительности акта, императивные позывы, чувство неполного опорожнения кишечника.

Болезнь Гиршпрунга (*Hirschsprung*) – аномалия развития толстой кишки врожденной этиологии, приводящая к нарушению иннервации фрагмента кишки (врожденный аганглиоз), – проявляется упорными запорами. В случае локализации аганглионарного участка в области сигмовидной кишки и ректосигмоидного перехода болезнь Гиршпрунга может сопровождаться картиной запора по типу «обструкции выхода», поскольку при этом внутренний анальный сфинктер не способен к расслаблению [14, 15]. Синдром Пайра – высокая фиксация селезеночного изгиба ободочной кишки под диафрагмой, что может способствовать задержке газов и кишечного содержимого в данном участке [16]. Синдром Хилаидити – аномалия толстой кишки, при которой правый изгиб ободочной кишки расположен между диафрагмой и печенью [17].

Вторичные запоры. Вторичный хронический запор может быть связан с заболеваниями, патологическими состояниями или повреждениями толстой кишки. При вторичном запоре – задержка/затруднения опорожнения кишечника является одним из симптомов основного заболевания.

Болезни кишечника. При дивертикулярной болезни толстого кишечника нарушение стула обычно проявляется в виде запора. Кроме того, пациенты нередко жалуются на чувство неполного опорожнения кишки и вздутие живота. У части больных наблюдается чередование запора и появление жидкого стула. При дивертикулите и иных очаговых воспалительных процессах запору обычно предшествуют боль различной интенсивности в животе, повышение температуры тела и другие признаки воспалительного процесса [18, 19].

Запоры могут отмечаться и в клинической картине воспалительных заболеваний кишечника, для которых типичным является наличие у пациентов диареи. Так, при болезни Крона развитие воспалительных стенозов может сопровождаться развитием запоров, эпизодами схваткообразных болей в животе, вплоть до картины частичной или полной кишечной непроходимости. При язвенном колите иногда пациенты с проктитом или проктосигмоидитом также могут предъявлять жалобы на запоры и плотный кал [3, 11].

Запор может быть одним из проявлений синдрома кишечной диспепсии при нарушении микробиоценоза кишечника – в большинстве случаев это запоры, сочетающиеся с симптомами нарушенного пищеварения (тошнотой, отрыжкой, метеоризмом, тенезмами, болями в животе) и умеренно выраженными симптомами общей интоксикации (снижением аппетита, общей слабостью) [20].

Опорожнение кишечника при заболеваниях аноректальной области практически всегда затруднено. При патологических процессах в аноректальной области, спрово-

ждающихся болевым синдромом при акте дефекации (геморрой, тромбоз и ущемление геморроидальных узлов, криптит, папиллит, трещина анального канала, травма прямой кишки в результате постановки клизм и др.) часто возникает т. н. вынужденный запор или функциональная обструкция [21, 22].

Возможной причиной запоров служат патологические висцеро-висцеральные рефлексы, возникающие при заболеваниях органов пищеварения, малого таза и спячных процессах. Запор может развиваться и при патологии мышц тазового дна и брюшной стенки. Пропалс прямой кишки развивается при опущении тазового дна; это чаще наблюдается вследствие поражения *nervus pudendus* у рожавших женщин [23, 24]. В данной ситуации обструкция во время дефекации может сочетаться с недержанием кала при беге (вследствие нарушения контроля наружного анального сфинктера). При ректоцеле (дефекте ректально-вагинальной перегородки, при котором наблюдается протрузия прямой кишки во влагалище) отмечаются запоры, ощущение образования в области прямой кишки или в промежности, а также боль в области анального канала и кровотечения [25, 26].

При развитии запора у пациента среднего или пожилого возраста на протяжении последних недель врачу на амбулаторно-поликлиническом этапе следует проявлять онкологическую настороженность, в особенности если нарушение стула сочетается с симптомами «тревоги» (повышение температуры, анемия, похудание).

Для стенозирующих процессов в кишечнике, особенно у пациентов с недавно появившимися запорами, характерны интенсивные, спазматические боли перед и во время акта дефекации. Затруднение продвижения кишечного содержимого вследствие опухоли кишки, образование каловых камней, сдавление кишечных петель опухолевыми образованиями других органов брюшной полости чаще вызывают хроническую рецидивирующую диарею или чередование поносов и запоров. Однако при этих заболеваниях могут наблюдаться и упорные запоры. Начальный запор характерен для рака прямой кишки. При опухолях слепой и восходящей части ободочной кишки запоры встречаются относительно редко, что объясняется жидкой (кашицеобразной) консистенцией содержимого и относительно большим диаметром этих отделов кишечника [15].

Другие заболевания ЖКТ. Вторичный хронический запор может сопровождать течение и других заболеваний пищеварительной системы. Так, при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) запоры, как правило, обусловлены повышенной кислотопродукцией и рефлекторными реакциями. Склонность к запорам отмечается при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (чаще при постбульбарных язвах), гастритах с повышенной секреторной функцией, язвенно-подобном варианте хронического дуоденита. При холецисто- и панкреатоподобном вариантах хронического дуоденита наиболее характерно чередование диареи и запора в сочетании с метеоризмом и нарушениями питания [27].

В качестве основного фактора, обуславливающего или усугубляющего запоры у пациентов с заболеваниями билиарного тракта и печени, рассматривается хроническая

билиарная недостаточность (ХБП). Легкая степень ХБН клинически проявляется склонностью к запорам в сочетании с небольшими болями и чувством тяжести в правом подреберье и/или эпигастальной области, небольшим похудением, непереносимостью жирной пищи, метеоризмом, слабовыраженными симптомами гиповитаминоза витаминов группы В. Для средней степени ХБП характерны хронические запоры в сочетании с болями или чувством тяжести в правом подреберье и/или эпигастрии, похудением, непереносимостью жирной пищи, метеоризмом, симптомами гиповитаминоза витаминов А, D, E, K и группы В [28].

Дисфункциональным расстройствам билиарного тракта (прежде всего это относится к дисфункции сфинктера Одди, развившейся после холецистэктомии) часто сопутствует спастическая дискинезия толстой кишки, что может проявляться запорами, бобовидным калом, болью в животе в проекции толстого кишечника. Диспепсический синдром при хронических гепатитах и циррозе печени также обусловлен ХБП, обусловленной сопутствующей дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди, может проявляться расстройством стула (запоры или поносы), метеоризмом, снижением аппетита, неприятным вкусом во рту, отрыжкой, тошнотой, рвотой [29].

Для синдрома кишечной диспепсии у больных хроническим панкреатитом характерно нарушение стула (запоры или чередование запора и диареи), сочетающееся с метеоризмом.

Вторичный хронический запор может быть следствием неврологических нарушений, метаболических и эндокринных расстройств, системных заболеваний.

Вторичный запор при неврологических заболеваниях.

Достаточно часто запоры могут отмечаться у пациентов с функциональной и чаще с органической патологией нервной системы. Причиной запора могут быть органические заболевания спинного и головного мозга, цереброспинальных нервов и узлов и конского хвоста, при которых нарушается нервная регуляция кишечника. Нарушение моторной активности кишечника также выступает в качестве важной составляющей клинической картины различных неврологических заболеваний: рассеянного склероза, дисциркуляторных и травматических повреждений головного и спинного мозга, полиневропатий, болезни Паркинсона [30]. В ряде случаев запор может развиваться у пациента на почве психических заболеваний и психологических расстройств: депрессии, психоза, нервной анорексии, хронического стресса, нарушений в сексуальной сфере.

Вторичный запор при эндокринных и метаболических заболеваниях. Расстройство функции опорожнения кишечника у пациентов на фоне имеющихся эндокринных заболеваний относится к вторичным, симптоматическим нарушениям.

Запор может быть одним из гастроэнтерологических проявлений сахарного диабета (СД), в основе развития которых лежат нарушения всех видов обмена (не только углеводного, но и белкового, и жирового), гормональный дисбаланс (в т.ч. и изменение профиля желудочно-кишечных гормонов) и осложнения заболевания (диабетическая нейропатия, диабетическая макро- и микроангиопатия) [31, 32].

Дополнительный вклад в развитие изменений моторики кишечника вносит и наличие у больных СД диабетического гастропареза, проявляющегося замедлением желудочного транзита, выявляемое у 30–50% пациентов с СД [33, 34].

Склонность к запорам относится к симптомам, позволяющим заподозрить у пациентов гипотиреоз, наряду с чувством зябкости, немотивированным нарастанием массы тела на фоне сниженного аппетита, заторможенностью, депрессией, дневной сонливостью, сухостью и желтушностью кожи, отечностью, гипотермией, склонностью к брадикардии, прогрессирующим снижением памяти, выпадением волос на голове, бровях; нарушением менструальной функции у женщин. Тяжелый гипотиреоз может приводить к динамической кишечной непроходимости и развитию мегаколон [35].

Нарушение опорожнения кишечника наблюдается также при гиперпаратиреозе, надпочечниковой недостаточности (переменяется с диареей), гиперальдостеронизме, гипопитуитаризме, изменениях секреции половых гормонов, гиперинсулиемии [36].

Вторичный запор при системных и других соматических заболеваниях. Причиной развития запора при системной склеродермии может быть атрофия мышечного аппарата прямой кишки [37]. Запор может сопровождать течение и целого ряда других соматических заболеваний. Например, запор является одним из проявлений висцерального синдрома у пациентов с железодефицитной анемией, который включает поражение внутренних органов, в т.ч. и ЖКТ (глотит, дисфагия, снижение кислотообразующей функции желудка, суб- и атрофический гастрит, вздутие, расстройства стула). При В₁₂-дефицитной анемии запор входит в гастроэнтерологический синдром (воспаленный ярко-красный «лакированный» язык с атрофированными по боковым сторонам сосочками, боль, жжение в кончике языка при приеме острой и кислой пищи, снижение аппетита, боль в животе, запоры или поносы, снижение массы тела) [35, 38].

У больных с хронической сердечной недостаточностью, хронической дыхательной недостаточностью (эмфизема легких, хроническая обструктивная болезнь легких), портальной гипертензией и асцитом при хронических диффузных заболеваниях печени, а также при ожирении причиной запоров может быть ослабление мышечного тонуса диафрагмы и передней брюшной стенки, которые обеспечивают повышение внутрибрюшного давления во время акта дефекации.

В пожилом и старческом возрасте причиной запоров может быть гипотония мышц, участвующих в акте дефекации. У этой возрастной категории пациентов установлено более медленное, чем у молодых, продвижение содержимого по толстой кишке, поэтому запор у пожилых пациентов встречается в 5 раз чаще, чем у лиц молодого возраста [39, 40].

Вторичный хронический запор у женщин. Предрасположенность женщин к запорам определяется анатомическими, физиологическими и гормональными факторами. Известно, что распространенность функционального запора у женщин почти в 2 раза выше, чем у мужчин [23, 24]. Наиболее часто в практике акушера-гинеколога нарушения функции кишечника ассоциированы со следующими

состояниями: беременность, послеродовой период; предменструальный синдром; первичная дисменорея; эндометриоз, миома матки; воспалительные заболевания органов малого таза; пролапс гениталий [41, 42].

Вторичный хронический запор, связанный с приемом лекарственных препаратов. При сборе анамнеза у пациента, страдающего запором, на амбулаторно-поликлиническом этапе необходимо уточнить возможные интоксикации и какие лекарственные препараты принимает пациент. Токсический запор может быть одним из симптомов хронического отравления соединениями свинца, мышьяка, ртути, фосфора, бензола, никотина.

Побочное действие большого числа лекарственных препаратов может проявляться в виде запоров. Медикаментозные запоры, как правило, устраняются вскоре после отмены препарата. Лекарственные препараты, вызывающие запоры, можно разделить на группы по спектру заболеваний, для лечения которых они используются: 1) *гастроэнтерологические*: антациды (содержащие гидроксид алюминия или карбонат кальция), миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверин), холинолитики (атропин, метацин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол и др.); H₂-гистаминоблокаторы (ранитидин, фамотидин), препараты висмута, сукральфат, синтетический аналог опиоидов (лоперамид); 2) *кардиологические*: бета-адреноблокаторы (небиволол, метопролол, сукцинат), блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин, никардипин), ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл), препараты центрального действия (клонидин), агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин), диуретики (гидрохлортиазид, фуросемид, торасемид); 3) *неврологические*: трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, сертралин), антипаркинсонические (антихолинергические, допаминергические), противоэпилептические препараты (габапентин, этосуксимид и др.), нейролептики (амисульприд); 4) *препараты других групп*: нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, мелоксикам), анальгетики (трамадол, морфин, кодеин), современные противогрибковые препараты (кетоназол, итраконазол), препараты железа (соединения Fe²⁺ и Fe³⁺) [3, 20].

Необходимо учитывать, что длительный бесконтрольный прием стимулирующих слабительных препаратов пациентом в рамках самолечения приводит к достаточно быстрому привыканию. Поэтому пациенты вынуждены постепенно увеличивать дозу, доводя ее нередко до сверхвысокой. Большие дозы препаратов антрагликозидового ряда способны вызывать поражения печени и почек, поражаются нервные сплетения в стенке толстой кишки. Постоянное раздражение кишечных рецепторов истощает их, что приводит к еще более выраженному нарушению моторики кишечника. Развиваются инертная толстая кишка (постслабительная, или «ленивая», кишка) и меланоз кишечника (слизистая оболочка ее приобретает темный цвет за счет отложения в стенке пигмента) [43, 44].

Перечисленные причины не являются полным перечнем заболеваний и состояний, в клинической картине

которых присутствует синдром запора, но все же составляют большую часть причин его развития, которые необходимо рассматривать врачу на амбулаторно-поликлиническом этапе при проведении дифференциальной диагностики и назначении соответствующего лечения, предполагающего и воздействие на причинные факторы.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

Вне зависимости от причины вторичного запора все пациенты должны осуществлять ряд мер немедикаментозного характера, включающих изменение образа жизни, диету с включением достаточного количества клетчатки (25–30 г в день), повышенное потребление жидкости (2–2,5 л в день) [4]. При неэффективности общих рекомендаций с целью нормализации стула назначаются слабительные препараты. В качестве препаратов первой линии рекомендуется назначение на 4–6 нед. одного из следующих препаратов: макрогола (полиэтиленгликоль, ПЭГ), лактулозы или лактитола, способствующих размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема [4, 45].

Осмотические слабительные создают осмотический градиент в полости кишки и, таким образом, задерживают воду в кишечнике, поддерживая в полости кишечника изосмотическое с плазмой давление. Задержка воды в кишечнике способствует размягчению каловых масс и улучшению их продвижения. Это средства, вызывающие увеличение объема каловых масс, не оказывающие раздражающего влияния на слизистую оболочку толстой кишки, не вызывающие привыкания [4, 45].

Полиэтиленгликоль. Благодаря высокой молекулярной массе полиэтиленгликоль 4000 не всасывается из ЖКТ, не влияет на активность ферментов системы метаболизма и ферментов-транспортёров, не оказывает системных фармакодинамических эффектов. ПЭГ 4000 препятствует абсорбции воды из желудка и кишечника, стимулирует эвакуаторную функцию кишечника. ПЭГ 4000 образует водородные связи с молекулами воды в просвете кишки, за счет чего увеличивается содержание жидкости в химусе; раздражаются механорецепторы, что вызывает усиление перистальтики кишечника. ПЭГ не оказывает раздражающего воздействия на слизистую кишечника и не метаболизируется кишечной микрофлорой и в отличие от лактулозы не вызывает избыточного газообразования [46–48].

Препараты на основе ПЭГ доступны по цене и удобны в применении, их можно использовать как амбулаторно, так и в стационаре. ПЭГ действует быстро, отличается высокой эффективностью и переносимостью, обладает высоким профилем безопасности (практически не оказывает влияния на гомеостаз) как для взрослых пациентов, так и в педиатрической практике [49–51].

В настоящее время препараты, созданные на основе высокомолекулярного полиэтиленгликоля 4000, широко используются для лечения хронических запоров у взрослых и детей в большинстве стран мира [52–57]. Текущие клинические руководства по лечению рекомендуют использовать ПЭГ вместо лактулозы и слабительных

средств, формирующих объем, при симптоматическом лечении запоров у детей и взрослых [58, 59]. В качестве препарата первого выбора ПЭГ рассматривается и в российских клинических рекомендациях [4, 45].

В сравнительном метаанализе эффективности ПЭГ и лактулозы показано, что ПЭГ продемонстрировал более высокую эффективность по таким показателям, как увеличение количества актов дефекаций в неделю, улучшение консистенции стула, уменьшение боли в животе и эффективность монотерапии [60], при этом применение ПЭГ показало лучшую переносимость, поскольку реже сопровождалось возникновением вздутия живота и тошноты [61–64].

В сравнительном исследовании ПЭГ и лактулозы при лечении хронического запора в течение 6 мес. у пожилых пациентов в возрасте 70 лет и старше, в группе пациентов, получавших ПЭГ 4000, в период лечения в каждый месячный период оценки отмечалась достоверно более высокая частота стула и улучшенная консистенция стула. После 6 мес. лечения ПЭГ 4000 не было обнаружено значимых изменений биохимических и пищевых параметров, а также непредвиденных побочных эффектов, связанных с лечением, что свидетельствует о хорошей клинической переносимости ПЭГ 4000 [65].

В сравнительном исследовании применения ПЭГ и лактулозы у беременных женщин с запорами продемонстрировано, что ПЭГ оказывает более быстрый эффект по сравнению с лактулозой, что позволяет значительно сократить курс лечения запора при беременности [66]. Отсутствуют данные об использовании ПЭГ при лактации, но препарат очень плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, поэтому он не может попадать в грудное молоко в значительных количествах [67].

В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного (до 17 мес.) применения ПЭГ¹ [46, 68, 69].

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) назначают в дозировке 10–20 г один раз в день, утром натощак, во время или перед едой. Действие препарата начинается спустя 1–2 сут. после приема. Продолжительность лечения определяется врачом. ПЭГ предназначен не для однократного приема с целью достижения дефекации, а для планового и постепенного восстановления нормальной функции кишечника и его регулярного опорожнения. ПЭГ рекомендуется при хронических запорах, особенно у пожилых людей, пациентов с коморбидной патологией, больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией, почечной и печеночной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями [70].

При курсовом назначении ПЭГ был показан эффект последствия – обеспечение нормальной функции кишечника после отмены препарата [71].

Лавакол® – первый отечественный препарат полиэтиленгликоля 4000, разработан ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий (ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ) совместно с Московской фармацевтической фабрикой (МосФарма).

По составу, форме выпуска и показаниям к применению Лавакол® схож с другими препаратами ПЭГ (макрогола): действующее вещество – полиэтиленгликоль 4000; форма выпуска – порошок для приготовления раствора для приема внутрь 14 г, в состав входит макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) 12 г и вспомогательные вещества: натрия сульфат (натрий сернокислый) – 1 г, натрия гидрокарбонат (натрий двууглекислый) – 0,6 г, натрия хлорид – 0,2 г, калия хлорид – 0,2 г.

Открытое рандомизированное сравнительное пострегистрационное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Лавакол®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 12 г, производства ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика» (Россия), в сравнении с препаратом Форлак®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 10 г, производства «Бюфур Ипсен Индастри» (Франция), при курсовом применении у пациентов с СРК и функциональным запором (ФЗ) продемонстрировало, что Лавакол®, назначаемый в суточной дозе 12–24 г, и Форлак®, назначаемый в суточной дозе 10–20 г, равноэффективны и безопасны для лечения хронических запоров у пациентов с СРК и ФЗ [72, 73]. Применение препарата Лавакол® и Форлак в указанных дозах равноэффективно увеличивает показатели оценки самочувствия пациентов по шкале ВАШ, количество дефекаций, снижает количество баллов по параметру «Синдром запоров» опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), нормализует форму кала, оцениваемую по Бристольской шкале кала [73].

На фоне приема как препарата Лавакол® по 12–24 г/сут, так и препарата Форлак® по 10–20 г/сут не было выявлено клинически значимых изменений при осмотре и инструментальных исследованиях, а также достоверной динамики параметров оценки жизненно важных показателей, ЭКГ (частота сердечных сокращений, продолжительность интервалов PQ и QT, ширина комплекса QRS, положение сегмента ST), клинического и биохимического (включая концентрации калия и натрия) анализов крови и клинического анализа мочи [73].

В другом исследовании оценивалась динамика клинических проявлений и качества жизни у пациентов с хроническими функциональными запорами на фоне приема препарата Лавакол® в дозе 12 г 2 раза в сутки в течение 1 мес. На фоне проводимой терапии отмечалось достоверное улучшение абдоминальных, ректальных симптомов и симптомов стула по опроснику PAC-SYM. Нормализация стула на фоне применения препарата Лавакол приводила к достоверному уменьшению симптомов тревоги и депрессии по госпитальной шкале депрессии и тревоги HADS [74].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

К участковому терапевту обратилась женщина 40 лет, учитель младших классов, с жалобами на боли вокруг пупка и в левой подвздошной области, усиливающиеся перед дефекацией, вздутие живота, обильное отхождение газов, отсутствие стула по 3–4 дня, чувство неполного опорожнения кишечника. В более 50% дефекаций отмечает

¹ Study of Long-term Use of Forlax® in Elderly Patients With Chronic Constipation. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00276354>.

форму стула 1–2-го типа по Бристольской шкале. Высказывает сомнения в правильности поставленного другим врачом диагноза «СРК», боится умереть от рака. Из анамнеза: считает себя больной в течение года после развода с мужем. Живет одна. По поводу депрессии прошла несколько курсов лечения у психотерапевта. Отец пациентки умер в возрасте 53 лет от опухоли кишечника. Питается нерегулярно, предпочитает мясные продукты и хлебобулочные изделия. Любит проводить свободное время на свежем воздухе, но физическая активность в последнее время ограничена, т. к. пациентка работает на 1,5 ставки. При осмотре: рост 164 см, вес 75 кг, живот при пальпации умеренно вздут и болезненный в параумбиликальной области и нижебоковых отделах живота.

Предварительный диагноз: *Синдром раздраженного кишечника с запором. По МКБ-10 – K58.9 – Синдром раздраженного кишечника без диареи.*

Ключевым моментом диагностики СРК является проведение первичного курса лечения с последующей переоценкой диагноза. Целью такого лечения является устранение симптомов заболевания и проверка *ex juvantibus* правильности постановки диагноза, отсутствие необходимости дальнейшего поиска органической патологии и выполнения дополнительных диагностических процедур.

Необходимы мероприятия, включающие в себя образование больных, рациональную психотерапию со «снятием напряжения», диетические рекомендации и ведение пищевого дневника. Пациентке назначены: сульпирид 50 мг х 3 раза в день (обладает антитревожным и антидепрессивным эффектом, является регулятором моторики ЖКТ), комбинированный препарат альверина цитрат + симетикон по 1 капсуле 3 раза в день за 15 мин до еды в течение

1 мес. (устраняет боль, метеоризм, регулирует моторику кишечника). Дополнительно с учетом варианта СРК (с запорами) – полиэтиленгликоль 4000 (Лавакол®) по 12 г (1 пакетик) 2 раза в день (утром и вечером) 4 нед.

На контрольном приеме через 2 нед.: отмечает улучшение настроения, боли в животе и метеоризм уменьшились и практически не беспокоят, последние 8 дней отмечает регулярный стул, 3–4-й тип по Бристольской шкале. Рекомендовано продолжить проводимую терапию до 1 мес., Лавакол® 12 мг (1 пакетик) 1 раз в день (утром) – следующие 2 нед. Через месяц на контрольном приеме: жалоб не предъявляет, стул ежедневный по утрам. При повторной явке еще через 1 мес. – жалоб не предъявляет, регулярный стул утром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема запора является актуальной не только для врача-терапевта на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи и гастроэнтеролога, но и врачей других специальностей, поскольку запор часто является побочным эффектом проводимой лекарственной терапии.

Наличие эффективного и безопасного отечественного препарата полиэтиленгликоля 4000 Лавакол®, терапевтически эквивалентного референтному препарату [72, 73], в арсенале практического врача на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи и других специалистов позволяет повысить эффективность лечения хронических запоров и качество жизни пациентов.



Поступила / Received 03.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.02.2021

Принята в печать / Accepted 01.03.2021

Список литературы

- Парфенов А.И. Запоры – непреходящая гастроэнтерологическая проблема. *Гастроэнтерология. Consilium Medicum*. 2011;(1):64–68. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21256346>.
- Парфенов А.И., Индейкина Л.Х., Беляева А.А., Павлов М.В., Орлова Н.В., Антрощенко А.О. и др. *Хронический запор. Методические рекомендации*. М.; 2016. 54 с. Режим доступа: <https://gastroscan.ru/literature/pdf/parfenov-ai-gr-zap.pdf>.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов*. М.: Практическая медицина; 2016. 168 с. Режим доступа: <https://avidreaders.ru/book/differencialnyy-diagnoz-osnovnyh-gastroenterologicheskikh-sindromov-i.html>.
- Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Голованова Е.В., Ардатская М.Д., Остроумова О.Д., Комиссаренко И.А. и др. Запоры у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(175(3)):10–33. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33.
- 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.
- Lacy B.E., Patel N.K. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):99. doi: 10.3390/jcm6110099.
- Шемеровский К.А. Проблема запора: хронофизиологический подход. *Врач*. 2011;(10):19–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16757899>.
- Шемеровский К.А., Селиверстов П.В., Бочкарёв М.В., Шайдуллина С.Р. Хронофизиологический механизм регулярности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(5):150–153. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-150-153.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. «Острый живот» в практике врача-терапевта. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(2):51–55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21642723>.
- Трухан Д.И. Синдром «острый живот». Алгоритм диагностики. *Медицинский вестник*. 2014;(26):18. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Sindrom-ostroyi-jivot-Algoritm-diagnostiki.html>.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2013. 144 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00561-5/978-5-299-00561-5.pdf>.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Заболевания кишечника: клиника, диагностика и лечение*. Новокузнецк: Полиграфист; 2017. 223 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009383746>.
- Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K., Kaiho Y., Watanabe T., Zhang S. et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis*. 2016;246:251–256. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007.
- Сварич В.Г., Киргизов И.В., Абайханов Р.И. Болезнь Гиршпрунга с суперкоротким сегментом. *Детская хирургия*. 2014;18(4):12–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21875685>.
- Деговцов Е.Н., Трухан Д.И., Николенко В.А., Косенок В.И. Синдром запора в хирургической практике: актуальные аспекты диагностики и лечения. *Амбулаторная хирургия*. 2020;(1–2):46–56. doi: 10.21518/1995-1477-2020-1-2-46-56.
- Бейлина Н.И., Поздняк А.О., Малышева Е.В. Синдром (болезнь) Пайра. *Практическая медицина*. 2018;(9):152–154. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36609243>.
- Сухих Ж.Л., Штонда М.В., Пристром М.С., Банькова Е.М., Курсевич В.В., Белоус Е.А. и др. Редкие заболевания: синдром Хилаидити (гепато-диафрагмальная интерпозиция толстой кишки). *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2018;1(59):64–66. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38469280>.
- Левченко С.В. Этиология и патогенез дивертикулярной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(2):93–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15587878>.

19. Левченко С.В., Лазебник Л.Б., Потапова В.Б., Рагозина В.А. Клинико-морфологические варианты дивертикулярной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(3):23–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440208>.
20. Трухан Д.И. Дифференциальная диагностика запора. *Справочник поликлинического врача*. 2016;(2):4–7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26183326>.
21. Ривкин В.Л. Амбулаторное обследование проктологического больного. *Справочник поликлинического врача*. 2009;(11):71–73. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22834293>.
22. Ривкин В.Л. Проктит и парапроктит. *Справочник поликлинического врача*. 2011;(11):54–56. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23604567>.
23. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Особенности заболеваний кишечника у женщин. *Фарматека*. 2013;(18):72–78. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/12776>.
24. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Заболевания кишечника и запоры в практике акушера-гинеколога. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):30–36. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/619-h2-zabolevaniya-kishechnika-i-zaporyi-v-praktike-akushera-ginekologa-h2-br/show/full/>.
25. Ривкин В.Л. Геморрой, выпадение прямой кишки и ректоцеле. *Справочник поликлинического врача*. 2010;(5):72–73. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23602508>.
26. Шелыгин Ю.А., Титов А.Ю., Бирюков О.М., Мудров А.А., Орлова Л.П., Тихонов А.А. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения ректоцеле. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(4):79–85. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/515-otdalennyye-rezultaty-hirurgicheskogo-lecheniya-rektocele-nbsp-nbsp-nbsp/show/full/>.
27. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(11):104–114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.
28. Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С. Актуальные аспекты диагностики и лечения заболеваний билиарного тракта. Омск: ИП Дрозд А.М.; 2019. 122 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41202405>.
29. Трухан Д. И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. *Болезни печени*. СПб.: СпецЛит; 2019. 239 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/bolezni-pecheni>.
30. Левин О.С., Иванов А.К., Батукаева Л.А., Махнев С.О. Немоторные проявления болезни Паркинсона. *РМЖ*. 2009;(6):50–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13361793>.
31. Шульпекова Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии. *РМЖ*. 2011;(17):1111–1116. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20168688>.
32. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики*. 2015;(8):51–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20469561>.
33. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики. *Практическая медицина*. 2014;(1):41–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21279187>.
34. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний*. Новокузнецк: Полиграфист; 2015. 119 с. Режим доступа: www.elibrary.ru/item.asp?id=25410332.
35. Трухан Д.И., Викторова И.А. *Нефрология. Эндокринология. Гематология*. СПб.: СпецЛит; 2017. 253 с. Режим доступа: <https://avidreaders.ru/book/nefrologiya-endokrinologiya-gematologiya.html>.
36. Шульпекова Ю.О., Комова А.Г. Запор при эндокринных заболеваниях. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(2):79–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19062201>.
37. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. *Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний*. СПб.: СпецЛит; 2014. 159 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00564-6/978-5-299-00564-6.pdf>.
38. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Железодифицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. *Гинекология*. 2013;15(5):95–99. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28281>.
39. Калинин А.В., Буторова Л.И. Особенности диагностики и лечения запоров у лиц пожилого возраста. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(4):58–67. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/248-osobennosti-diagnostiki-i-lecheniya-zaporov-u-lits-pozhilogo-vozrasta/show/full/>.
40. Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Запор в пожилом возрасте: причины и лечение. *Фарматека*. 2015;(10):26–30. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31605>.
41. Успенская Ю.Б. Современный взгляд на проблему запора в период беременности. *Гинекология*. 2012;(5):51–54. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2079-5831/article/view/33309>.
42. Мельникова М.В., Чупрынин В.Д., Аскольская С.И., Абрамян М.С. Вопросы клинической диагностики эндометриоза кишечника. *Акушерство и гинекология*. 2013;(5):48–53. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Voprosy-klinicheskoi-diagnostiki-endometrioza-kishechnika.html>.
43. Самсонов А.А. Лаксативная болезнь – оборотная сторона нерациональной терапии хронического запора. *Фарматека*. 2013;(2):89–95. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8725>.
44. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю. Риск длительного применения слабительных препаратов. *Врач*. 2014;(1):27–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21258447>.
45. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Маев И.В., Шептулин А.А., Алешин Д.В., Ачкасов С.И. и др. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):69–85. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85.
46. Corazzari E., Badialy D., Bazzocchi G., Bassotti G., Roselli P., Mastropaolo G. et al. Long-term efficacy, safety and tolerability of low doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut*. 2000;46(4):522–526. doi: 10.1136/gut.46.4.522.
47. Chaussade S., Minic M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(1):165–172. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01390.x.
48. Dupont Ch., Leluyer B., Amar F., Kalach N., Benhamou P.H., Mouterde O., Vannerom P.Y. A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: factors influencing the maintenance dose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(2):178–185. doi: 10.1097/01.mpg.0000189349.17549.a9.
49. Chen S.L., Cai S.R., Deng L., Zhang X.H., Luo T.D., Peng J.J. et al. Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(16):e65. doi: 10.1097/MD.0000000000000065.
50. Trepongkaruna S., Simakachorn N., Pienvichit P., Varavithya W., Tongpenyai Y., Garnier P. et al. A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children. *BMC Pediatr*. 2014;14:153. doi: 10.1186/1471-2431-14-153.
51. Llerena E., Varea Calderón V., Pujol Muncunill G., Hernandez Hernandez K., Sosa Giraldo F.J., Suarez Fuentes T., Martín de Carpi J. Comparison of the effectiveness and safety of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of chronic constipation. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(1):34–40. (In Spanish). doi: 10.1016/j.anpedi.2015.08.009.
52. Баранская Е.К. Опыт применения современных слабительных препаратов при лечении функциональных запоров у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(5):55–62. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/237-opyit-primeneniya-sovremennyih-slabitelnyih-preparatov-pri-lechenii-funktsionalnyh-zaporov-u-vzr/show/full/>.
53. Stanghellini V., Bellacosa L., Cogliandro R. Fiber and macrogol in the therapy of chronic constipation. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2013;59(2):217–230. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23831912/>.
54. Müller-Lissner S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for the current chronic constipation treatments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(4):391–401. doi: 10.1517/17425255.2013.773972.
55. Phatak U.P., Pashankar D.S. Role of polyethylene glycol in childhood constipation. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(10):927–932. doi: 10.1177/000922813505699.
56. Клярская И.Л., Максимова Е.В., Стилиди Е.И. Тактика ведения пациентов с запорами. *Крымский терапевтический журнал*. 2016;(2):27–31. Режим доступа: <http://crimtrj.ru/Journal.files/29-2016-2/Annotations-29-2016-2/HP-Maksimova-Constipation-0101.html>.
57. Оганесян Т., Кучерявый Ю., Черемушкин С., Гончаренко А., Баркалова Е., Маев И. Алгоритм перевода пациентов со стимулирующих слабительных на осмотические. *Врач*. 2016;(12):34–38. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-12-09>.
58. Lyseng-Williamson K.A. Macrogol (polyethylene glycol) 4000 without electrolytes in the symptomatic treatment of chronic constipation: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34(7):300–310. doi: 10.1007/s40267-018-0532-0.
59. Lyseng-Williamson K.A. Correction to: Macrogol (polyethylene glycol) 4000 without electrolytes in the symptomatic treatment of chronic constipation: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2019;35(1):49. doi: 10.1007/s40267-018-0588-x.
60. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007570. doi: 10.1002/14651858.CD007570.pub2.
61. Petticrew M., Rodgers M., Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Jal Health Care*. 2001;10(4):268–273. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743157/>.
62. Dupont C., Leluyer B., Maamri N., Morali A., Joye J.P., Fiorini J.M. et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(5):625–633. doi: 10.1097/01.mpg.00000181188.01887.78.
63. Tack J., Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(5):502–508. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.006.

64. Miller L.E., Tennill J., Ouwehand A.C. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7(241–248). doi: 10.2147/CEG.S58952.
65. Chassagne P., Ducrotte P., Garnier P., Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):429–439. doi: 10.1007/s12603-016-0762-6.
66. Li H., Zhang P., Xue Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study. *Ann Palliat Med.* 2020;9(6):3785–3792. doi: 10.21037/apm-20-1674.
67. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. *Polyethylene Glycol.* 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694626/>.
68. Migeon-Duballet I., Chabin M., Gautier A., Mistouflet T., Bonnet M., Aubert J.M. et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1227–1235. doi: 10.1185/030079906X112545.
69. Loening-Baucke V., Pashankar D. A randomized, prospective study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesium for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics.* 2006;118(2):528–535. doi: 10.1542/peds.2006-0220.
70. Coronel M., Artifon E.L.A., Lata J., Tortoretto V., Arataque T.P.P., Amorin R.B.P. et al. Updated analysis of irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Rev Gastroenterol Peru.* 2019;39(4):355–361. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32097396/>.
71. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Гончаренко А.Ю., Сутугина Е., Пахомова О., Черемушкина Н. и др. Ретроспективная оценка эффекта последствий при лечении хронического запора. *Врач.* 2013;(3):58–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18891071>.
72. Кукес В.Г., Смолярчук Е.А., Сереброва С.Ю., Кургузова Д.О. Опыт применения лавакола в лечении хронических запоров. *Медицинский совет.* 2015;(13):90–93. doi: 10.21518/2079-701X-2015-13-90-93.
73. Кукес В.Г., Смолярчук Е.А., Кургузова Д.О., Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Журавлева М.В. и др. Препараты высокомолекулярного полиэтиленгликоля в свете коррекции представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта: встречаем Римские критерии IV. *ПМЖ.* 2016;(17):1161–1166. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Preparaty_vysokomolekulyarnogo_polietilenglikolya_v_sвете_korrekcii_predstavleniy_o_funkcionalnyh_zabolevaniyah_geludodchno-kishechnogo_trakta_vstrechaem_Rimskie_kriterii_IV/.
74. Косюра С.Д., Щербова З.Р. Оценка эффективности макрогола при хроническом функциональном запоре. *Лечебное дело.* 2018;(4):43–49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37055368>.

References

1. Parfenov A.I. Constipation: persistent gastroenterological problem. *Gastroenterologiya. Consilium Medicum = Gastroenterology. Consilium Medicum.* 2011;(1):64–68. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21256346>.
2. Parfenov A.I., Indeykina L.Kh., Belyaeva A.A., Pavlov M.V., Orlova N.V., Antroshchenko A.O. et al. *Chronic constipation. Guidelines.* Moscow; 2016. 54 p. (In Russ.) Available at: <https://gastroscan.ru/literature/pdf/parfenov-a-i-gr.zap.pdf>.
3. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms.* Moscow: Practical medicine; 2016. 168 p. (In Russ.) Available at: <https://avidreaders.ru/book/differencialnyy-diagnoz-osnovnyh-gastroenterologicheskikh-sindromov-i.html>.
4. Lazebnik L.B., Turkina S.V., Golovanova E.V., Ardatskaya M.D., Ostroumova O.D., Komissarenko I.A. et al. Constipation in adults. *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2020;175(3):10–33. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33.
5. 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.
6. Lacy B.E., Patel N.K. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med.* 2017;6(11):99. doi: 10.3390/jcm6110099.
7. Shemerovskii K. Constipation as problem: chronophysiological approach. *Vrach = The Doctor.* 2011;(10):19–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16757899>.
8. Shemerovskiy K.A., Seliverstov P.V., Bochkarev M.V., Shaidullina S.R. Chronophysiological mechanism of the circadian rhythm regularity of the intestine evacuation function. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2019;(5):150–153. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-150-153.
9. Tarasova L.V., Trukhan D.I. Acute abdomen in a general practitioner practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Guide.* 2014;(2):51–55. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21642723>.
10. Trukhan D.I. Acute abdomen syndrome. Diagnostic algorithm. *Meditsinskiy vestnik = Medical Bulletin.* 2014;(26):18. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Sindrom-ostroyi-jivot-Algorithm-diagnostiki.html>.
11. Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Bowel diseases. Clinical presentation, diagnosis and treatment.* St Petersburg: SpetsLit; 2013. 144 p. (In Russ.) Available at: <https://specplit.ru/image/catalog/978-5-299-00561-5/978-5-299-00561-5.pdf>.
12. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Bowel disorders: clinical presentation, diagnosis and treatment.* Novokuznetsk: Poligrafist; 2017. 223 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009383746>.
13. Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K., Kaiho Y., Watanabe T., Zhang S. et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis.* 2016;246:251–256. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007.
14. Svarich V.G., Kirgizov I.V., Abaikhonov R.I. Hirschsprung's disease with a supershort segment. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2014;(4):12–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21875685>.
15. Degovtsov E.N., Trukhan D.I., Nikonenko V.A., Kosenok V.K. Patient with constipation syndrome at the ambulatory-polyclinic reception: actual aspects of diagnosis and treatment. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia).* 2020;(1–2):46–56. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2020-1-2-46-56.
16. Beylina N.I., Pozdnyak A.O., Malysheva E.V. Payr syndrome (disease). *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2018;(9):152–154. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36609243>.
17. Sukhikh Zh.L., Shtonda M.V., Pristom M.S., Bankova A.M., Kursevich V.V., Belous A.A. et al. Rare diseases: chilaidditi syndrome (hepatodiaphragmatic interposition of the colon). *Lechebnoe delo = General Medicine.* 2018;(59):64–66. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38469280>.
18. Levchenko S.V. Colonic diverticulosis: etiology and pathogenesis. *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2011;(2):93–96. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15587878>.
19. Levchenko S.V., Lazebnik L.B., Potapova V.B., Ragozina V.A. Clinical and morphological variants of diverticular disease in colon. *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2013;(3):23–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440208>.
20. Trukhan D.I. Differential diagnosis of constipation. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors.* 2016;(2):4–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26183326>.
21. Rivkin V.L. Outpatient examination of a proctological patient. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors.* 2009;(11):71–73. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22834293>.
22. Rivkin V.L. Proctitis and paraproctitis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors.* 2011;(11):54–56. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23604567>.
23. Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B. Features of bowel diseases in women. *Farmateka* 2013;(18):72–78. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/r/archive/article/12776>.
24. Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B. Bowel diseases and constipation in practice of the obstetrician and gynecologist. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(1):30–36. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/619-h2-zabolevaniya-kishechnika-i-zaporyi-v-praktike-akushera-ginekologa-h2-br/show/full/>.
25. Rivkin V.L. Hemorrhoids, rectal prolapse and rectoceles. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors.* 2010;(5):72–73. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23602508>.
26. Shelygin Yu.A., Titov A.Yu., Biryukov O.M., Mudrov A.A., Orlova L.P., Tikhonov A.A. et al. Long-term results of rectocele surgical treatment. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(4):79–85. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/515-otdalennyye-rezultaty-hirurgicheskogo-lecheniya-rektotsele-nbsp-nbsp-nbsp/show/full/>.
27. Truhan D.I., Tarasova L.V. The clinical symptoms, diagnostics and treatment of chronic duodenitis. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2012;(11):104–114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.
28. Trukhan D.I., Viktorova I.A., Ivanova D.S. *Actual aspects in diagnosis and treatment of biliary tract diseases.* Omsk: IE Drozd A.M.; 2019. 122 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41202403>.

29. Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. *Liver diseases*. St Petersburg: SpetsLit; 2019. 239 p. (In Russ.) Available at: <https://specilit.ru/bolezni-pecheni>.
30. Levin O.S., Ivanov A.K., Batukaeva L.A., Makhnev S.O. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *RMZh = RMJ*. 2009;(6):50–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13361793>.
31. Shulpekova Yu.O. Gastroenterological symptoms of autonomous diabetic neuropathy. *RMZh = RMJ*. 2011;(17):1111–1116. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20168688>.
32. Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Y. Gastroenterological disorders of patients with diabetes mellitus. *Spravochnik vracha obshchey praktiki = Guide of General Practitioner*. 2013;(8):51–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20469561>.
33. Tarasova L.V., Trukhan D.I. Diabetic gastroparesis: focus on the choice of a prokinetic. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2014;(1):41–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21279187>.
34. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Clinical presentation, diagnosis and treatment of major endocrine and hematological diseases*. Novokuznetsk: Poligrafist; 2015. 119 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25410332>.
35. Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Nephrology, Endocrinology, Hematology*. St Petersburg: SpetsLit; 2017. 253 p. (In Russ.) Available at: <https://avidreaders.ru/book/nefrologiya-endokrinologiya-gematologiya.html>.
36. Shulpekova Yu.O., Komova A.G. Constipation in endocrine diseases. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;(23):79–85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19062201>.
37. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. *Clinical presentation, diagnosis and treatment of major rheumatic diseases*. St Petersburg: SpetsLit; 2014. 159 p. (In Russ.) Available at: <https://specilit.ru/image/catalog/978-5-299-00564-6/978-5-299-00564-6.pdf>.
38. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Iron deficiency anemia: pressing issues of diagnosis, treatment and prevention. *Ginekologiya = Gynecology*. 2013;(15):95–99. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28281>.
39. Kalinin A.V., Butorova L.I. Features of diagnostics and treatment of constipation at patients of elderly age. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;(20):45–67. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/248-osobennosti-diagnostiki-i-lecheniya-zaporov-u-lits-pozhilogo-vozrasta/show/full/>.
40. Komissarenko I.A., Levchenko S.V. Constipation in the elderly: causes and treatment. *Pharmateka*. 2015;(10):26–30. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/31605>.
41. Uspenskaya Y.B. Modern view on the problem of constipation during pregnancy. *Ginekologiya = Gynecology*. 2012;(5): 51–54. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2079-5831/article/view/33309>.
42. Melnikov M.V., Chuprynin V.D., Askolskaya S.I., Abramyan M.S. Issues in the clinical diagnosis of bowel endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(5):48–53. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Voprosy-klinicheskoi-diagnostiki-endometrioza-kishechnika.html>.
43. Samsonov A.A. Laxative disease – the down side of irrational treatment of chronic constipation. *Pharmateka*. 2015;(2):89–95. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8725>.
44. Mayev I., Andreev D., Dicheva D., Gurtovenko I. Risk of long-term use of laxatives. *Vrach = The Doctor*. 2014;(1):27–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21238447>.
45. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., Achkasov S.I. et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on Diagnosis and Treatment of Constipation in Adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;(30):69–85. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85.
46. Corazziari E., Badialy D., Bazzocchi G., Bassotti G., Roselli P., Mastropaolo G. et al. Long-term efficacy, safety and tolerability of low doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut*. 2000;46(4):522–526. doi: 10.1136/gut.46.4.522.
47. Chaussade S., Minic M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(1):165–172. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01390.x.
48. Dupont Ch., Leluyer B., Amar F., Kalach N., Benhamou P.H., Mouterde O., Vannerom P.Y. A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: factors influencing the maintenance dose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(2):178–185. doi: 10.1097/01.mpg.0000189349.17549.a9.
49. Chen S.L., Cai S.R., Deng L., Zhang X.H., Luo T.D., Peng J.J. et al. Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(16):e65. doi: 10.1097/MD.0000000000000065.
50. Treepongkaruna S., Simakachorn N., Pienvichit P., Varavithya W., Tongpenyai Y., Garnier P. et al. A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children. *BMC Pediatr*. 2014;14:153. doi: 10.1186/1471-2431-14-153.
51. Llerena E., Varea Calderón V., Pujol Muncunill G., Hernandez Hernandez K., Sosa Giraldo F.J., Suarez Fuentes T., Martín de Carpi J. Comparison of the effectiveness and safety of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of chronic constipation. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(1):34–40. (In Spanish). doi: 10.1016/j.angepedi.2015.08.009.
52. Baranskaya Ye.K. Experience of application of modern laxatives at treatment of functional constipation at adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;20(5):55–62. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/237-opyt-primeneniya-sovremennyih-slabitelnyih-preparatov-pri-lechenii-funktsionalnyih-zaporov-u-vz/show/full/>.
53. Stanghellini V., Bellacosa L., Cogliandro R. Fiber and macrogol in the therapy of chronic constipation. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2013;59(2):217–230. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23831912/>.
54. Müller-Lissner S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for the current chronic constipation treatments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(4):391–401. doi: 10.1517/17425255.2013.773972.
55. Phatak U.P., Pashankar D.S. Role of polyethylene glycol in childhood constipation. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(10):927–932. doi: 10.1177/0009922813505699.
56. Kiaritskaia I.L., Maksimova E.V., Stilidi E.I. Management of patients with constipation. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases*. 2016;(2):27–31. (In Russ.) Available at: <http://crintj.ru/Journal/files/29-2016-2/Annotations-29-2016-2/HP-Maksimova-Constipation-0101.html>.
57. Oganetsyan T., Kucheryavy Yu., Cheremushkin S., Goncharenko A., Barkalova E., Maev I. An algorithm for switching from stimulant laxatives to osmotic agents. *Vrach = The Doctor*. 2016;(12):34–38. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-12-09>.
58. Lyseng-Williamson K.A. Macrogol (polyethylene glycol) 4000 without electrolytes in the symptomatic treatment of chronic constipation: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34(7):300–310. doi: 10.1007/s40267-018-0532-0.
59. Lyseng-Williamson K.A. Correction to: Macrogol (polyethylene glycol) 4000 without electrolytes in the symptomatic treatment of chronic constipation: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2019;35(1):49. doi: 10.1007/s40267-018-0588-x.
60. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007570. doi: 10.1002/14651858.CD007570.pub2.
61. Petticrew M., Rodgers M., Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care*. 2001;10(4):268–273. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743157/>.
62. Dupont C., Leluyer B., Maamri N., Morali A., Joye J.P., Fiorini J.M. et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(5):625–633. doi: 10.1097/01.mpg.0000181188.01887.78.
63. Tack J., Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(5):502–508. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.006.
64. Miller L.E., Tennil J., Ouwehand A.C. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:241–248. doi: 10.2147/CEG.S58952.
65. Chassagne P., Ducrotte P., Garnier P., Mathie-Fortnet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(4):429–439. doi: 10.1007/s12603-016-0762-6.
66. Li H., Zhang P., Xue Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study. *Ann Palliat Med*. 2020;9(6):3785–3792. doi: 10.21037/apm-20-1674.
67. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. *Polyethylene Glycol*. 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694626/>.
68. Migeon-Duballet I., Chabin M., Gautier A., Mistouflet T., Bonnet M., Aubert J.M. et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1227–1235. doi: 10.1185/030079906X112543.
69. Loening-Baucke V., Pashankar D. A randomized, prospective study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics*. 2006;118(2):528–535. doi: 10.1542/peds.2006-0220.
70. Coronel M., Artifon E.L.A., Lata J., Tortoretto V., Arataque T.P.P., Amorin R.B.P. et al. Updated analysis of irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Rev Gastroenterol Peru*. 2019;39(4):355–361. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32097396/>.

71. Cheremushkin S., Kucheryavyy Yu., Goncharenko A., Sutugina E., Pakhomova O., Cheremushkina N. et al. Retrospective evaluation of after-effect of polyethylene glycol in the treatment of chronic constipation. *Vrach = The Doctor*. 2013;(3):58–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18891071>.
72. Kukes V.G., Smolyarchuk E.A., Serebrova S.Y., Kurguzova D.O. Experience with Lavacol in the treatment of chronic constipation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(13):90–93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-13-90-93.
73. Kukes V.G., Smolyarchuk E.A., Kurguzova D.O., Serebrova S.Yu., Prokofiev A.B., Zhuravleva M.V. et al. Preparations of high-molecular-weight polyethylene glycol: correcting the concept of functional diseases of gastrointestinal tract and meeting Rome IV criteria. *RMZh = RMI*. 2016;(17):1161–1166. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Preparaty_vysokomolekulyarnogo_polietilenglikolya_v_sвете_korrekcii_predstavleniy_o_funktsionalnykh_zabolevaniyakh_geludochno-kishechnogo_trakta_vstrechaem_Rimskie_kriterii_IV/.
74. Kosyura S.D., Scherbova Z.R. The assessment of macrogol efficacy in patients with chronic functional constipation. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2018;(4):43–49. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37055368>.

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; edego2001@mail.ru

Дрокина Ольга Васильевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; amans@bk.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Chair for Internal Diseases and Outpatient Therapy, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny N. Degovtsov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair for Hospital Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; edego2001@mail.ru

Olga V. Drokina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; amans@bk.ru

Место спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника

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

К.И. Арефьев¹, ORCID: 0000-0003-1436-6671, kiarefev@gmail.com

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

И.А. Комиссаренко³, ORCID: 0000-0001-5621-2721, komisarenko@mail.ru

Е.В. Ших¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

А.К. Стародубцев¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503, 9152340@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 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

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство кишечника, оказывающее значительное влияние на пациентов и социум, особенно с точки зрения качества жизни и медицинских расходов.

Патогенез. Считается, что патогенез СРК состоит из нескольких механизмов: синдрома перекрестка функциональных нарушений (кишечник – мозг), стресса, висцеральной гиперчувствительности и изменения моторики.

Висцеральная гиперчувствительность. Изменение висцеральной чувствительности при СРК характеризуется центральными аномалиями в областях коры головного мозга. Нарушение моторики при СРК проявляется в виде аномальной миоэлектрической активности толстой кишки, приводящей к повторяющимся сокращениям тонкой и толстой кишки, что, по-видимому, вызывает боль.

Микрофлора кишечника. FODMAP в больших количествах присутствуют в некоторых фруктах, искусственных подсластителях, бобовых и зеленых овощах и плохо усваиваются у всех людей. FODMAP обладают ферментативным и осмотическим действиями, которые могут способствовать появлению симптомов у некоторых пациентов.

Принципы терапии СРК. Лечение СРК должно основываться на типе и тяжести симптомов. В терапии используют препараты различных фармакологических групп в зависимости от преобладающей симптоматики. К ним можно отнести агонисты опиоидных рецепторов, секвестранты желчных кислот, агонисты гуанилатциклазы, активаторы хлорных каналов, а также антибиотики, пробиотики, антидепрессанты, антагонисты 5-HT₃-рецепторов и спазмолитики.

Миотропные спазмолитики. Препараты со спазмолитической активностью используются для лечения функциональных и органических заболеваний органов ЖКТ в качестве базисной терапии или по требованию. Мебеверин быстро и эффективно снимает спазм, боль и весь комплекс кишечных симптомов; кроме того, препарат снижает висцеральную гиперчувствительность за счет местного анестетического эффекта. Препарат обладает высоким профилем безопасности и имеет ряд преимуществ перед препаратами той же фармакологической группы.

Заключение. Миотропные спазмолитики продемонстрировали высокую эффективность в лечении СРК. Особое место среди них занимает мебеверин. Его сочетанное действие обуславливает выраженную спазмолитическую активность наряду с высоким профилем безопасности.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, терапия, патогенез, миотропные спазмолитики, мебеверин

Для цитирования: Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Максикал С.Ю., Комиссаренко И.А., Ших Е.В., Стародубцев А.К. Место спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет.* 2021;(5):155–164. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-155-164.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome

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

Konstantin I. Arefev¹, ORCID: 0000-0003-1436-6671, kiarefev@gmail.com

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

Irina A. Komissarenko³, ORCID: 0000-0001-5621-2721, komisarenko@mail.ru

Evgenia V. Shikh¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

Alexey K. Starodubtsev¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503, 9152340@mail.ru

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

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. IBS is a functional bowel disorder that has a significant impact on patients and society, especially in terms of quality of life and medical costs.

Pathogenesis. It is believed that the pathogenesis of IBS consists of several mechanisms: the syndrome of intersection of functional disorders (gut-brain), stress, visceral hypersensitivity and changes in motor skills.

Visceral hypersensitivity. Changes in visceral sensitivity in IBS are characterized by central abnormalities in areas of the cerebral cortex. Motility impairment in IBS manifests itself as abnormal myoelectric activity in the colon, resulting in repetitive contractions of the small intestine and colon, which appear to cause pain.

Intestinal microflora. FODMAPs are found in high amounts in some fruits, artificial sweeteners, legumes, and green vegetables and are poorly absorbed by all people. FODMAPs have enzymatic and osmotic effects that may contribute to the onset of symptoms in some patients.

The principles of IBS therapy. Treatment for IBS should be based on the type and severity of symptoms. For the treatment of IBS, drugs of various pharmacological groups are used, depending on the prevailing symptoms. These include opioid receptor agonists, bile acid sequestrants, guanylate cyclase agonists, chlorine channel activators, as well as antibiotics, probiotics, antidepressants, 5-HT₃ receptor antagonists, and antispasmodics.

Myotropic antispasmodics. Drugs with antispasmodic activity are used to treat functional and organic diseases of the gastrointestinal tract as a basic therapy or «on demand». Mebeverine quickly and effectively relieves spasm, pain and the entire complex of intestinal symptoms, in addition, the drug reduces visceral hypersensitivity due to a local anesthetic effect. The drug has a high safety profile and has a number of advantages over drugs of the same pharmacological group.

Conclusion. Myotropic antispasmodics have been shown to be highly effective in the treatment of IBS. Mebeverine occupies a special place among myotropic antispasmodics. Its combined action provides a pronounced antispasmodic activity along with a high safety profile.

Keywords: irritable bowel disease, irritable bowel disease treatment, irritable bowel disease pathogenesis, myotropic antispasmodics, mebeverine

For citation: Drozdov V.N., Arefev K.I., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A., Shikh E.V., Starodubtsev A.K. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):155–164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-155-164.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время функциональные расстройства кишечника считаются наиболее часто встречающейся патологией среди больных гастроэнтерологического профиля. В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра к данной группе заболеваний относят синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный запор, функциональную диарею, функциональное абдоминальное вздутие, неспецифические функциональные расстройства кишечника и опиоид-индуцированный запор [1]. Согласно Римским критериям IV, СРК – это функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующими болями в животе, которые возникают по меньшей мере 1 раз в неделю и связаны с дефекацией, изменением частоты и формы стула. Эти признаки должны отмечаться у больного последние три месяца при общей продолжительности не менее шести месяцев [2]. Патофизиология СРК изучена лишь частично. СРК встречается у 5–10% населения Земли. Такая высокая распространенность вместе с ассоциированными сопутствующими заболеваниями оказывает значительное влияние на пациентов и социум, особенно с точки зрения качества жизни и медицинских расходов. Лечение СРК направлено на уменьшение болей в животе, нормализацию функций кишечника, в т. ч. на устранение наиболее неприятных симптомов. Терапия первой линии включает изменение диеты, применение растворимой клетчатки и спазмолитиков. У пациентов с тяжелыми симптомами лечение прово-

дится с использованием антидепрессантов в низких дозах, стимуляторов кишечной секреции, препаратов, воздействующих на опиоидные или 5-НТ-рецепторы, а также антибиотиков и психотерапевтических методик [3].

ПАТОГЕНЕЗ

На данный момент считается, что патогенез СРК включает нескольких механизмов. К ним можно отнести функциональные нарушения по оси «кишечник – мозг», стресс, висцеральную гиперчувствительность и изменения моторики. В дополнение к психологическому компоненту СРК взаимодействие кишечника и мозга является реципрокным [4]. Проспективные исследования показывают, что у части пациентов сначала появляются желудочно-кишечные симптомы, а позже – психологический стресс [5, 6]. Инфекции желудочно-кишечного тракта и психологические расстройства, по-видимому, являются отдельными факторами риска, которые дополнительно способствуют развитию как постинфекционного СРК, так и внекишечных симптомов, часто связанных с СРК, таких как хроническая усталость [7].

Висцеральная гиперчувствительность. Изменения висцеральной чувствительности при СРК характеризуются центральными аномалиями в сенсорных, эмоциональных и префронтальных областях коры головного мозга. Изменения нисходящих путей, модулирующих чувствительность, и периферические механизмы также вовлечены в патогенез висцеральной боли [8]. В среднем около 60% пациентов имеют повышенную чувствительность

кишечника к различным физиологическим стимулам [9, 10]. Расстройства моторики при СРК проявляются в виде аномальной миоэлектрической активности толстой кишки, приводящей к повторяющимся сокращениям толстой и тонкой кишок [11]. Эти сокращения, по-видимому, вызывают боль в животе и изменения желудочно-кишечного и толстокишечного транзита [12, 13]. Комбинации различных триггерных механизмов (например, психологических, сенсорных и моторных) могут вызывать усиление тяжести желудочно-кишечных и негастроинтестинальных симптомов и значительно снижать качество жизни [14, 15]. Необходимо отметить, что при одном заболевании в возникновении абдоминального болевого синдрома может быть задействовано несколько механизмов. Так, у пациентов с СРК могут присутствовать висцеральные боли, боли вследствие висцеральной гиперчувствительности и функциональная абдоминальная боль. В основе висцеральной абдоминальной боли, как правило, лежат нарушения моторики по типу патологических сокращений гладкомышечных клеток, а также десинхронизация отдельных видов двигательной активности. Так, расстройства моторики кишечника (сокращений I фазы мигрирующего моторного комплекса), возникающие под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов, в частности продуктов питания, приводят к возникновению болей у пациентов с СРК [16]. Одним из наиболее частых вариантов абдоминальной боли является спастическая. Процесс сокращения мышечной клетки определяется внутриклеточной концентрацией ионов кальция, поступающих в цитоплазму из внеклеточного пространства через медленные кальциевые каналы. Другим источником кальция являются внутриклеточные депо, в большей степени представленные в гладкой мускулатуре толстой кишки и значительно в меньшем количестве в тонкой, в т. ч. двенадцатиперстной. Одним из основных внеклеточных медиаторов, влияющих на процесс мышечного сокращения, является ацетилхолин, взаимодействующий с мускариновыми холинорецепторами на клеточной мембране. Активация мускариновых рецепторов приводит к открытию мембранных натриевых каналов и поступлению натрия в клетку, что вызывает деполяризацию мембраны и открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов. Повышение концентрации внутриклеточного кальция делает возможным взаимодействие нитей актина и миозина и возникновение мышечного сокращения [17].

Микрофлора кишечника. Поскольку многие пациенты с СРК сообщают, что их симптомы связаны с употреблением или отказом от определенных продуктов, предполагается, что диета и микробиота желудочно-кишечного тракта вовлечены в патофизиологию заболевания [18]. Ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы (англоязычный акроним FODMAP) в больших количествах присутствуют в некоторых фруктах, искусственных подсластителях, бобовых и зеленых овощах, но плохо усваиваются у всех людей. FODMAP обладают ферментативным и осмотическим эффектами, которые могут способствовать появлению симптомов у некоторых пациентов [19]. Рандомизированные контро-

лируемые исследования подтвердили, что изменение диеты может влиять на течение СРК, однако на сегодняшний день эти исследования не показали, каким конкретно продуктом питания были вызваны симптомы СРК. Несмотря на то что при употреблении продуктов, содержащих FODMAP, у пациентов с СРК наблюдается такое же увеличение количества жидкости в тонком кишечнике и объема толстой кишки, как у здоровых людей, при СРК могут наблюдаться симптомы функциональных расстройств кишечника, связанные с висцеральной гиперчувствительностью [20].

Барьерная функция и активация иммунной системы.

Острые желудочно-кишечные инфекции вызывают изменения кишечной проницаемости и микрофлоры [21]. Эти изменения могут способствовать активации иммунных клеток, включая Т-лимфоциты и тучные клетки в желудочно-кишечном эпителии, что приводит к высвобождению цитокинов, которые могут изменять нервную передачу и нарушать моторную, сенсорную и секреторную функции желудочно-кишечного тракта [22]. Патофизиологические процессы могут длиться годами. Например, при постинфекционном СРК нейрональная сигнализация оставалась сенсibilизированной через 2 года после заражения [23]. Другие исследователи сообщили об увеличении проницаемости желудочно-кишечного тракта и количества иммунных клеток даже у пациентов с СРК без инфекционной этиологии [24].

Генетические факторы. Исследования генетических факторов СРК выявили ассоциации с вариантами генов на хромосоме 9 (локус 9q31.2), которые связаны с функциями различных ионных каналов, вегетативной дисфункцией и мутациями в гене сахаразы-изомальтазы [25–27]. Кроме того, примерно 2% пациентов с СРК несут миссенс-мутации в SCN5A, которые изменяют функцию потенциал-зависимого механочувствительного натриевого ионного канала NaV1.5 и влияют на функцию гладких мышц и механическую чувствительность [28]. В исследованиях близнецов согласованность диагноза СРК чаще встречается у монозиготных близнецов, чем у дизиготных, однако наличие у родителей СРК является сильным предиктором, предполагающим, что факторы окружающей среды более важны, чем генетические факторы [29].

Микрофлора. Хотя некоторые исследования показывают, что у пациентов с СРК микробиом желудочно-кишечного тракта отличается от такового в группах контроля (здоровые добровольцы), роль микробиоты в патогенезе СРК остается неясной [30, 31]. Систематический обзор показал несколько последовательных результатов, а также отсутствие признаков дифференцировки микрофлоры у разных подгрупп пациентов с СРК. При этом антибактериальные препараты изменяют микрофлору кишечника, и их применение ассоциировано с развитием СРК [32].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СРК

Лечение СРК начинается с разъяснения пациенту особенностей его состояния, возможностей контроля доброкачественного естественного течения болезни,

а также с ознакомления с необходимостью прохождения диагностических тестов и с вариантами терапии. Лечение должно основываться на типе и тяжести симптомов. Изменения образа жизни, которые могут улучшить симптомы СРК, касаются выполнения физических упражнений, снижения стресса и контроля нарушений сна [33]. Известно, что сильные эмоции, беспокойство, страх и гнев могут влиять на моторику внутренних органов и повышать восприятие симптомов СРК. Эмоциональный или физический стресс может усиливать сокращение толстой кишки, вызывать позывы к дефекации, диарею или наоборот – задерживать опорожнение желудка и сокращать время прохождения химуса по толстой кишке. Стресс может изменять микрофлору кишечника, нарушая секреторные и барьерные функции его слизистой оболочки, что может вызвать трансмиграцию бактерий, приводящую к боли и диарее. При этом повышенная перистальтика и висцеральное воспаление могут способствовать развитию тревожности и депрессии. СРК ассоциируется с более тяжелым течением психических расстройств и нарушений сна [2].

Диета. Недавний систематический обзор и метаанализ оценили результаты 12 контролируемых исследований, в которых у пациентов с СРК изучены результаты включения в диету клетчатки. Было обнаружено, что употребление любого типа клетчатки больными СРК не приводит к снижению доли пациентов со стойкими симптомами. Определенные формы клетчатки, в частности отруби, могут усиливать метеоризм [34]. Диетическое ограничение глютена может улучшить симптомы у некоторых пациентов с СРК: два небольших проспективных исследования у пациентов с СРК, у которых была исключена глютеновая болезнь, продемонстрировали улучшение общих симптомов заболевания при исключении из диеты глютена [35, 36]. Ограничение потребления FODMAP привело к значительному уменьшению симптомов в некоторых случаях СРК [35]. В рандомизированном контролируемом слепом перекрестном исследовании 30 пациентов с СРК, которые ранее не придерживались рекомендаций по диете, сообщили о значительном снижении общих показателей желудочно-кишечных симптомов по сравнению с пациентами, соблюдающими стандартную австралийскую диету [37].

Фармакотерапия. Для лечения СРК в мировой медицинской практике используют различные препараты в зависимости от преобладающей симптоматики. Для лечения диареи применяются агонисты опиоидных рецепторов, секвестранты желчных кислот, а также антибиотики, пробиотики и антагонисты 5-HT₃-рецепторов. Назначение группы препаратов зависит от этиологии диареи, значений лабораторных показателей, а также общего состояния. Для устранения болевого синдрома часто назначают спазмолитики, масло мяты перечной [38]. Кроме того, в лечении абдоминальной боли используются трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, активаторы хлорных каналов, 5-HT₃-антагонисты, а также агонисты гуанилатциклазы. В случае преобладания запора пациентам назначаются

агонисты гуанилатциклазы, активаторы хлорных каналов, а также полиэтиленгликоль. Рандомизированное контролируемое исследование полиэтиленгликоля по сравнению с группой плацебо продемонстрировало нормализацию частоты стула и его консистенции в течение 4-недельного исследования. Важно отметить, что интенсивность боли в животе и вздутия за время данного исследования не изменилась [39]. Другим препаратом, относящимся к группе активаторов хлорных каналов, применяемым в лечении СРК, является лубипростон. Это простон, обладающий действием внутри просвета, который избирательно активирует хлорные каналы 2-го типа [40]. В 2 крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях лубипростон (8 мг 2 р/день) привел к значительно более выраженному улучшению общих симптомов по сравнению с плацебо в течение 12 нед. лечения [41]. Последующее 52-недельное расширенное исследование выявило наиболее частые нежелательные явления препарата, такие как тошнота и диарея [42]. Из представителей группы агонистов гуанилатциклазы в лечении СРК применяют линаклотид. Препарат представляет собой 14-аминокислотный пептид, который действует как агонист гуанилатциклазы С. В 2 крупных исследованиях фазы 3 было обнаружено, что линаклотид более эффективен, чем плацебо в облегчении симптомов со стороны кишечника и брюшной полости у пациентов с СРК типа С [43, 44]. В 6-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 линаклотид оказался эффективнее плацебо. Наиболее частым нежелательным явлением при его приеме была диарея. Кроме того, небольшое пилотное исследование показало, что добавление желчных кислот с использованием хенодезоксихолевой кислоты может улучшить симптомы СРК у некоторых групп пациентов [45]. В исследовании N. Lorio et al. было продемонстрировано, что при преобладании диареи с инфекционной этиологией в лечении СРК может применяться невсасывающийся антибактериальный препарат рифаксимин. В исследовании он улучшал общие симптомы СРК, такие как метеоризм, вздутие живота и консистенция стула [46]. При преобладании диареи без инфекционной этиологии в клинической картине СРК пациентам могут назначать агонисты опиоидных рецепторов. Лоперамид – синтетический агонист периферических μ -опиоидных рецепторов, который обычно используется для лечения пациентов с СРК типа D. В одном небольшом РКИ были продемонстрированы улучшение консистенции стула, облегчение симптомов боли, уменьшение позывов к дефекации и улучшение общего состояния по сравнению с группой плацебо [47]. Все больше данных появляется в поддержку роли желчных кислот в патофизиологии СРК типа D [48]. В небольших пилотных исследованиях секвестранты желчных кислот (например, колесевелам и колестипол) улучшали прохождение стула и его консистенцию [45, 49].

Кроме того, в лечении СРК применяются пробиотики [50]. Применение штамма бактерий *Bifidobacterium infantis* 35624 привело к значительному уменьшению боли, дискомфорта в животе, вздутия и к улучшению опорожне-

ния кишечника по сравнению с плацебо в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях, проведенных у пациентов с СРК [51]. Метаанализ, включавший 43 клинических испытания с использованием различных продуктов, показал, что пробиотики оказывают положительное влияние на главные симптомы СРК: боль, вздутие живота и метеоризм.

В лечении СРК применяют антибактериальные препараты, не имеющие системных эффектов. К таким препаратам относят рифаксимин. В 2 крупных клинических исследованиях 2 недели лечения рифаксимином 550 мг 3 р/день у пациентов с СРК без запора привели к тому, что значительно большее количество пациентов сообщили об адекватном облегчении общих симптомов СРК в течение первых 4 недель наблюдения [52]. Улучшение симптомов в группе плацебо сохранялось в течение 10-недельного периода наблюдения. Повторное лечение рифаксимином, по-видимому, обеспечивает эффективность, аналогичную первоначальному курсу терапии [53]. Помимо вышеописанных препаратов, для лечения абдоминальной боли используют спазмолитики. Они применяются при всех типах СРК. Метаанализ, посвященный применению 12 различных спазмолитиков, показал, что их эффект превосходит плацебо в профилактике рецидивов СРК [54].

МИОТРОПНЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ

Спазмолитики – это группа препаратов, которая десятилетиями использовалась в терапии СРК. Препараты со спазмолитической активностью применяются для лечения функциональных и органических заболеваний органов ЖКТ в качестве базисной терапии и/или в режиме «по требованию». Таким образом, спазмолитики могут выступать в роли патогенетических или симптоматических лекарственных средств. В обзоре 22 рандомизированных клинических исследований с участием 1 778 пациентов было продемонстрировано, что спазмолитики обладают статистически достоверной эффективностью при СРК. Болевой синдром сохранялся лишь у 39% пациентов, получавших спазмолитики, по сравнению с 56% больных, прекративших их прием или получавших плацебо [55]. Выделяют следующие основные группы препаратов, обладающих спазмолитической активностью: донаторы оксида азота (нитраты), ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (дротаверин), блокаторы натриевых каналов (мебеверин), селективные блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид), блокаторы ацетилхолиновых рецепторов (платифиллин, гиосцина бутилбромид), препараты, взаимодействующие с энкефалинергической системой (тримебутин). Среди всех групп спазмолитиков наиболее часто врачами назначаются миотропные спазмолитики. Особенно часто избираются препараты с высоким профилем безопасности [56].

Одним из препаратов этой группы для лечения абдоминальной боли является селективный блокатор натриевых каналов мебеверин (Дюспаталин®). Мебеверин – спазмолитик миотропного действия, дающий прямой эффект на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта без влияния на нормальную перистальтику кишечника. Прямой

эффект и высокая селективность Дюспаталина к гладким мышцам обуславливают нормализацию моторики кишечника и эффективное устранение боли и кишечных симптомов [57]. Фармакологическая активность мебеверина выражена его сочетанным действием: кроме блокады натриевых каналов на мембране гладкомышечных клеток мебеверин блокирует выход ионов кальция из внутриклеточных депо, а также выход калия из клетки. Именно наличие такого сочетанного действия делает мебеверин выдающимся спазмолитиком, который не вызывает постспазмолитическую гипотонию [58]. Кроме того, препарат уменьшает спастические явления и висцеральную гиперчувствительность за счет местного анестетического эффекта. Как показано на здоровых добровольцах, применение мебеверина не сопровождается изменением нормальной двигательной активности ЖКТ [58, 59]. Доказано, что препарат вызывает фармакологический эффект только при наличии исходного спазма гладкомышечной мускулатуры. Важно отметить, что мебеверин – единственный доступный спазмолитик на российском рынке, входящий в рекомендации и РИМ IV, и РГА [17, 60]. Для клиницистов существенное значение имеет и вопрос о селективности мебеверина. В ряде исследований было показано, что именно высокая селективность препарата обуславливает малую частоту нежелательных явлений и отсутствие системных побочных действий (со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, мочеполовой системы) при его применении [61]. Высокая селективность мебеверина обусловлена тем, что в гладких мышцах ЖКТ преобладает специфический механизм увеличения концентрации внутриклеточного кальция, опосредованный открытием натриевых каналов [58, 59]. В одном исследовании при сравнении пинаверия бромид с мебеверином у 91 пациента с СРК типа D улучшение общего самочувствия было одинаковым в двух группах, частота ежедневных дефекаций была заметно снижена, и стул стал хорошо сформированным в обеих группах, при этом никаких значительных побочных эффектов не наблюдалось [62]. В клиническом исследовании, сравнивавшем эффекты рамосетрона, антагониста рецепторов 5-HT₃, с эффектами мебеверина у пациентов с СРК типа D, облегчение симптомов боли и дискомфорта в животе, urgentных позывов было одинаково эффективным по сравнению с исходными значениями. Также в обеих группах наблюдалось улучшение показателей формы и частоты стула [63]. В другом исследовании оценивалось влияние препаратов, применяемых в лечении СРК, на активность ферментов семейства CYP450. Исследование продемонстрировало, что мебеверин не оказывает влияния на активность ферментов в отличие от тримебутина. Отсутствие воздействия мебеверина на активность ферментов семейства CYP450 является значительным преимуществом перед другими препаратами из группы спазмолитиков, благодаря чему мебеверин представляется наиболее рациональным решением в условиях комедикации [64]. При выборе альтернативного препарата среди часто используемых следует учитывать исследование M. Schiariti et al., показавшего, что непреднамеренное увеличение суточной дозы в 2,25 раз может

привести к развитию серьезной нежелательной реакции, и обращать внимание пациента на необходимость строгого соблюдения комплаентности [65].

Рассматривая профиль безопасности препарата, важно обратить внимание на безопасность его применения у лиц репродуктивного возраста. Согласно статистике, преобладающая категория пациентов с СРК – женщины [66]. Известно, что нарушения менструального цикла могут иметь негативные последствия для репродуктивного здоровья женщин, поэтому при выборе препарата важно оценивать возможные нежелательные явления [67–69]. Мебеверин (Дюспаталин) обладает исключительно профилем безопасности в связи с его высокой селективностью и отсутствием системных побочных действий, в т. ч. со стороны мочеполовой системы¹, что делает его препаратом выбора для женщин с СРК. Также до половины пациентов с СРК страдают от дисфункции сфинктера Одди [70]. Дюспаталин и в этом случае является базой патогенетической терапии, направленной на нормализацию моторики ЖКТ. Другим важным преимуществом препарата Дюспаталин является его лекарственная форма. Благодаря высокотехнологичной лекарственной форме модифицированного высвобождения Дюспаталина 200 мг обеспечивается постепенное равномерное высвобождение препарата, что позволяет применять его всего 2 р/сут². По результатам сравнительного исследования Дюспаталина и его аналогов было показано, что скорость высвобождения мебеверина из воспроизведенных препаратов отличается от скорости высвобождения из Дюспаталина, что может критически снижать концентрации мебеверина в тканях, а также приводить к непрогнозируемому клиническому результату и необходимости коррекции дозировки [56]. В исследовании Н. Monnikes et al. терапия оригинальным препаратом Дюспаталин в течение 8 нед. достоверно улучшала качество жизни пациентов на 44%, в то время как при применении аналога, который не представлен в России, качество жизни улучшалось всего на 11% [71, 72].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Авторы настоящей статьи имеют собственный опыт эффективного применения препарата Дюспаталин®, который можно продемонстрировать следующим клиническим случаем.

Пациентка М., 38 лет, обратилась с жалобами на схваткообразные боли в животе и вздутие, которые беспокоят в течение последних 6 мес., возникают 2–3 раза в нед., задержку стула более 3 дней. Стул обычно самостоятельный, тип 1–2 по Бристольской шкале, в отдельных случаях больная ставит себе клизму. После отхождения газов и стула боли в животе уменьшаются.

При осмотре живот несколько вздут, при пальпации болезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Сигмовидная кишка при пальпации болезненная, пальпируется в виде плотного тяжа.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюспаталин® 200 мг капсулы с пролонгированным высвобождением 01.11.2019. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/duspatalin__1486.

² Там же.

При обследовании выявлено:

- клинический анализ крови: гемоглобин – 139 г/л, лейкоциты – $5,4 \times 10^9$ /л, СОЭ – 12 мм/ч;
- биохимический анализ крови: общий белок – 70 г/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л, холестерин – 4,5 ммоль/л, креатинин – 73 мкмоль/л, СРБ – 5,1 мг/л;
- анализ кала на гемоглобин – отрицательный, фекальный кальпротектин – менее 30 мкг/г;
- колоноскопия: толстая кишка осмотрена полностью.

При прохождении сигмовидной кишки отмечается ригидность и болезненность. Тонус сфинктеров повышен, между сфинктерами на всем протяжении кишка вялая, растянутая, провисающая в поперечном отделе, с жидким содержимым, которое свободно эвакуируется отсосом. Патологических и воспалительных изменений слизистой не обнаружено, сосудистый рисунок сохранен на всем протяжении.

Заключение: спастический колит с явлениями гипокинезии.

На основании жалоб и результатов обследования больной выставлен диагноз «СРК с преобладанием запоров».

Назначено лечение:

1. Регулярное питание. Модификация диеты с увеличением продуктов, богатых клетчаткой, и объема потребляемой жидкости до 1,5–2 л/сут.
2. Увеличение физической активности, лечебная физкультура.
3. Мебеверин (Дюспаталин®) 200 мг, капсулы пролонгированного действия 200 мг 2 р/день за 20–30 мин. до еды не менее 8 нед.

Прием гастроэнтеролога через неделю терапии: больная отмечает улучшение состояния, боли за прошедшую неделю не беспокоили, стул один раз в 2 дня тип 3 по Бристольской шкале.

Прием гастроэнтеролога через 2 мес. после начала терапии: боли не беспокоят, стул регулярный, ежедневный, тип 3 по Бристольской шкале, без патологических примесей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миотропные спазмолитики продемонстрировали высокую эффективность в лечении СРК. Данная группа препаратов выступает в качестве не только симптоматических, но и патогенетических лекарственных средств при лечении симптомов СРК. Особое место среди миотропных спазмолитиков занимает мебеверин (Дюспаталин). Его сочетанное действие, направленное на блокаду натриевых каналов на мембране гладкомышечных клеток, замедление выхода ионов кальция из внутриклеточных депо и калия из клетки, обуславливает выраженную спазмолитическую активность данной молекулы наряду с высоким профилем безопасности. Дополнительным преимуществом мебеверина является отсутствие его влияния на активность ферментов семейства CYP450. Несмотря на все преимущества препарата, существует необходимость его дальнейшего исследования, в частности у детей.



Поступила / Received 23.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.03.2021

Принята в печать / Accepted 24.03.2021

Список литературы

1. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника: Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способов ее коррекции. М.: Прима Принт, 2016; 64 с.
2. 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.
3. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):99–103. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/89/0>.
4. Drossman D.A. Presidential Address: Gastrointestinal Illness and the Biopsychosocial Model. *Psychosom Med*. 1998;60(3):258–267. doi: 10.1097/00006842-199805000-00007.
5. Koloski N.A., Jones M., Kalantar J., Weltman M., Zaguirre J., Talley N.J. The brain – Gut Pathway in Functional Gastrointestinal Disorders Is Bidirectional: A 12-Year Prospective Population-Based Study. *Gut*. 2012;61(9):1284–1290. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300474.
6. Koloski N.A., Jones M., Talley N.J. Evidence That Independent Gut-to-Brain and Brain-to-Gut Pathways Operate in the Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia: A 1-Year Population-Based Prospective Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):592–600. doi: 10.1111/apt.13738.
7. Donnachie E., Schneider A., Mehring M., Enck P. Incidence of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Fatigue Following GI Infection: A Population-Level Study Using Routinely Collected Claims Data. *Gut*. 2018;67(6):1078–1086. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313713.
8. Tillisch K., Mayer E.A., Labus J.S. Quantitative Meta-Analysis Identifies Brain Regions Activated during Rectal Distension in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140(1):91–100. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.053.
9. Posserud I., Syrous A., Lindström L., Tack J., Abrahamsson H., Simrén M. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1113–1123. doi: 10.1053/j.gastro.2007.07.024.
10. Ritchie J. Pain from Distension of the Pelvic Colon by Inflating a Balloon in the Irritable Colon Syndrome. *Gut*. 1973;14(2):125–132. doi: 10.1136/gut.14.2.125.
11. Sullivan M.A., Cohen S., Snape W.J. Jr. Colonic Myoelectrical Activity in Irritable-Bowel Syndrome. Effect of Eating and Anticholinergics. *N Engl J Med*. 1978;298(16):878–883. doi: 10.1056/nejm197804202981604.
12. Kellow J.E., Phillips S.F. Altered Small Bowel Motility in Irritable Bowel Syndrome Is Correlated with Symptoms. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1885–1893. doi: 10.1016/0016-5085(87)90620-2.
13. Spiller R.C., Brown M.L., Phillips S.F. Emptying of the Terminal Ileum in Intact Humans. Influence of Meal Residue and Ileal Motility. *Gastroenterology*. 1987;92(3):724–729. doi: 10.1016/0016-5085(87)90024-2.
14. Camilleri M., McKinzie S., Busciglio I., Low P.A., Sweetser S., Burton D. et al. Prospective Study of Motor, Sensory, Psychologic, and Autonomic Functions in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):772–781. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.060.
15. 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.
16. Camilleri M. Management of the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2001;120(3):652–668. doi: 10.1053/gast.2001.21908.
17. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бенишвили 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. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/184/158>.
18. Böhn L., Störsrud S., Törnblom H., Bengtsson U., Simrén M. Self-Reported Food-Related Gastrointestinal Symptoms in IBS Are Common and Associated with More Severe Symptoms and Reduced Quality of Life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):634–641. doi: 10.1038/ajg.2013.105.
19. Shepherd S.J., Parker F.C., Muir J.G., Gibson P.R. Dietary Triggers of Abdominal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Randomized Placebo-Controlled Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):765–771. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.058.
20. Major G., Pritchard S., Murray K., Alappadan J.P., Hoad C.L., Marciani L. et al. Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152(1):124–133.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.062.
21. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W., Meddings J., Collins S.M. Intestinal Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome after a Waterborne Outbreak of Acute Gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11–12):1317–1322. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02284.x.
22. Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.C. Distinctive Clinical, Psychological, and Histological Features of Postinfective Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1578–1583. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07542.x.
23. Balemans D., Mondelaers S.U., Cibert-Goton V., Stakenborg N., Aguilera-Lizarraga J., Dooley J. et al. Evidence for Long-Term Sensitization of the Bowel in Patients with Post-Infectious-IBS. *Sci Rep*. 2017 9;7(1):13606. doi: 10.1038/s41598-017-12618-7.
24. Bashashati M., Moossavi S., Cremon C., Barbaro M.R., Moraveji S., Talmon G. et al. Colonic Immune Cells in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13192.
25. Bonfiglio F., Zheng T., Garcia-Etxebarria K., Hadizadeh F., Bujanda L., Bresso F. et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2018;155(1):168–179. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.064.
26. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F., Hadizadeh F., Kuech E.M., von Köckritz-Blickwede M. et al. Functional Variants in the Sucrase-Isomaltase Gene Associate with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome. *Gut*. 2018;67(2):263–270. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312456.
27. Garcia-Etxebarria K., Zheng T., Bonfiglio F., Bujanda L., Dlugosz A., Lindberg G. et al. Increased Prevalence of Rare Sucrase-Isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(10):1673–1676. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.047.
28. Beyder A., Mazzone A., Strege P.R., Tester D.J., Saito Y.A., Bernard C.E. et al. Loss-of-Function of the Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.5 (Channelopathies) in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1659–1668. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.054.
29. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E., Feld S.I., Talley N.J., Corey L.A. Irritable Bowel Syndrome in Twins: Heredity and Social Learning both Contribute to Etiology. *Gastroenterology*. 2001;121(4):799–804. doi: 10.1053/gast.2001.27995.
30. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., Immonen O., Garsed K., Kelly F.M. et al. Faecal Microbiota Composition and Host-Microbe Cross-Talk Following Gastroenteritis and in Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gut*. 2014;63(11):1737–1745. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
31. Sundin J., Rangel I., Fuentes S., Heikamp-de Jong I., Hultgren-Hörnquist E., de Vos W.M., Brummer R.J. Altered Faecal and Mucosal Microbial Composition in Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome Patients Correlates with Mucosal Lymphocyte Phenotypes and Psychological Distress. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(4):342–351. doi: 10.1111/apt.13055.
32. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome – A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97–108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
33. Johannesson E., Simrén M., Strid H., Bajor A., Sadik R. Physical Activity Improves Symptoms in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):915–922. doi: 10.1038/ajg.2010.480.
34. Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W., Whorwell P.J., Knottnerus J.A., Hoes A.W. Soluble or Insoluble Fibre in Irritable Bowel Syndrome in Primary Care? Randomised Placebo Controlled Trial. *BMJ*. 2009;339:b3154. doi: 10.1136/bmj.b3154.
35. Biesiekierski J.R., Iven J. Non-Coeliac Gluten Sensitivity: Piecing the Puzzle Together. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):160–165. doi: 10.1177/2050640615578388.
36. Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T., Murray J.A., Marietta E., O'Neill J. et al. A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients with Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function. *Gastroenterology*. 2013;144(5):903–911.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.049.
37. Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67–75.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.
38. Camilleri M., Ford A.C. Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):101. doi: 10.3390/jcm6110101.
39. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of Antispasmodics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6031–6043. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6031.
40. Pacheco R.L., Roizenblatt A., Góis A.F.T., Latorraca C.O.C., Mota C.F.M.G.P., Riera R. What Do Cochrane Systematic Reviews Say about the Management of Irritable Bowel Syndrome? *Sao Paulo Med J*. 2019;137(1):82–91. doi: 10.1590/1516-3180.2018.053740119.
41. Lacy B.E., Chey W.D., Cash B.D., Lembo A.J., Dove L.S., Covington P.S. Eluxadoline Efficacy in IBS-D Patients Who Report Prior Loperamide Use. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):924–932. doi: 10.1038/ajg.2017.72.
42. Lacy B.E., Nicandro J.P., Chuang E., Earnest D.L. Alosetron Use in Clinical Practice: Significant Improvement in Irritable Bowel Syndrome Symptoms

- Evaluated Using the US Food and Drug Administration Composite Endpoint. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818771674. doi: 10.1177/1756284818771674.
43. Black C.J., Burr N.E., Camilleri M., Earnest D.L., Quigley E.M., Moayyedi P. et al. Efficacy of Pharmacological Therapies in Patients with IBS with Diarrhoea or Mixed Stool Pattern: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Gut*. 2020;69(1):74–82. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318160.
44. Wang X.J., Camilleri M. Personalized Medicine in Functional Gastrointestinal Disorders: Understanding Pathogenesis to Increase Diagnostic and Treatment Efficacy. *World J Gastroenterol*. 2019;25(10):1185–1196. doi: 10.3748/wjg.v25.i10.1185.
45. Bajor A., Törnblom H., Rudling M., Ung K.A., Simrén M. Increased Colonic Bile Acid Exposure: A Relevant Factor for Symptoms and Treatment in IBS. *Gut*. 2015;64(1):84–92. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305965.
46. Iorio N., Malik Z., Schey R. Profile of Rifaximin and Its Potential in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:159–167. doi: 10.2147/CEG.S67231.
47. Rao A.S., Wong B.S., Camilleri M., Odunsi-Shiyanbade S.T., McKinzie S., Ryks M. et al. Chenodeoxycholate in Females with Irritable Bowel Syndrome-Constipation: A Pharmacodynamic and Pharmacogenetic analysis. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1549–1558. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.052.
48. Slattery S.A., Niaz O., Aziz Q., Ford A.C., Farmer A.D. Systematic Review with Meta-Analysis: the Prevalence of Bile Acid Malabsorption in the Irritable Bowel Syndrome with Diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):3–11. doi: 10.1111/apt.13227.
49. Wong B.S., Camilleri M., Carlson P., McKinzie S., Busciglio I., Bondar O. et al. Increased Bile Acid Biosynthesis Is Associated with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):1009–1015.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.05.006.
50. Borowiec A.M., Fedorak R.N. The Role of Probiotics in Management of Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(5):393–400. doi: 10.1007/s11894-007-0048-6.
51. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in Irritable Bowel Syndrome: Symptom Responses and Relationship to Cytokine Profiles. *Gastroenterology*. 2005;128(3):541–551. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.050.
52. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D., Zakko S., Ringel Y., Yu J. et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *N Engl J Med*. 2011;364(1):22–32. doi: 10.1056/NEJMoa1004409.
53. Lembo A., Pimentel M., Rao S.S., Schoenfeld P., Cash B., Weinstock L.B. et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1113–1121. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.003.
54. 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(1 Suppl):S2–26; quiz S27. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
55. Ford A.C., Moayyedi P. Meta-Analysis: Factors Affecting Placebo Response Rate in the Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(2):144–158. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04328.x.
56. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(9):134–142. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141.
57. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонов А.А., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Попова Е.В., Григорьева Ю.В. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. *Приложение РМЖ «Болезни органов пищеварения»*. 2009;(2):48–53. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevarenija/Abdominalnye_boli_mehanizmy_formirovaniya_ratsionalnyy_podhod_k_vyboru_terapii/ixzz6q744rCLt.
58. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A Systematic Review of Efficacy and Tolerability of Mebeverine in Irritable Bowel Syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(5):547–553. doi: 10.3748/wjg.v16.i5.547.
59. Evans P.R., Bak Y.T., Kellow J.E. Mebeverine Alters Small Bowel Motility in Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(5):787–793. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.61203000.x.
60. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
61. Stockis A., Guelen P.J., de Vos D. Identification of Mebeverine Acid as the Main Circulating Metabolite of Mebeverine in Man. *J Pharm Biomed Anal*. 2002;29(1–2):335–340. doi: 10.1016/s0731-7085(02)00023-7.
62. Lu C.L., Chen C.Y., Chang F.Y., Chang S.S., Kang L.J., Lu R.H., Lee S.D. Effect of a Calcium Channel Blocker and Antispasmodic in Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(8):925–930. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02230.x.
63. Lee K.J., Kim N.Y., Kwon J.K., Huh K.C., Lee O.Y., Lee J.S. et al. Efficacy of Ramosetron in the Treatment of Male Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: A Multicenter, Randomized Clinical Trial, Compared with Mebeverine. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(12):1098–1104. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01771.x.
64. Iwase M., Nishimura Y., Kurata N., Namba H., Hirai T., Kiuchi Y. Inhibitory Effects of Gastrointestinal Drugs on CYP Activities in Human Liver Microsomes. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(10):1654–1660. doi: 10.1248/bpb.b17-00118.
65. Schiariti M., Saladini A., Placanica A., Saolini M., Puddu P. QT Interval Prolongation and Atypical Proarrhythmia: Monomorphic Ventricular Tachycardia with Trimebutine. *Open Pharmacol J*. 2009;3:32–36. doi: 10.2174/1874143600903010032.
66. Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–1688. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
67. Демина Т.Н., Гошкостер И.Ю. Недостаточность лютеиновой фазы: новые подходы к решению старых проблем. *Здоровье женщины*. 2004;(4):63–69.
68. Carp H.J.A. (ed.). *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2014. 444 p. Available at: http://gynecology.sbm.ac.ir/uploads/1_4965273251224748083.pdf.
69. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 736 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970426937.html>.
70. Осипенко М.Ф., Бут-Гусайм В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;80(5):21–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11684136>.
71. Monnikes H., Hecker H., Heymann-Monnikes I., Wiedenmann B., Schumann C. Predictive Factors for Therapeutic Success in Irritable Bowel Syndrome (IBS) in Primary Care (PrC). *Z Gastroenterol*. 2001;39:714.
72. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M., Rahman M.A., Chowdhury M.S., Barua R., Ishaque S.M. Comparative Efficacy and Safety of Trimebutine versus Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Mymensingh Med J*. 2014;23(1):105–113. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/260445389_Comparative_Efficacy_and_Safety_of_Trimebutine_versus_Mebeverine_in_the_Treatment_of_Irritable_Bowel_Syndrome.

References

1. Maev I.V., Cheryomushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A. *Irritable Bowel Syndrome: Rome Criteria IV. On the Role of Visceral Hypersensitivity and Methods of Its Correction*. Moscow: Prima Print, 2016; 64 p. (In Russ.).
2. 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.
3. Sheptulin A.A., Vize-Khrapunova M.A. Review of Rome-IV Criteria for the Irritable Bowel Syndrome: Are There Any Basic Changes? *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):99–103. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/89/0>.
4. Drossman D.A. Presidential Address: Gastrointestinal Illness and the Biopsychosocial Model. *Psychosom Med*. 1998;60(3):258–267. doi: 10.1097/00006842-199805000-00007.
5. Koloski N.A., Jones M., Kalantar J., Weltman M., Zaguirre J., Talley N.J. The brain – Gut Pathway in Functional Gastrointestinal Disorders Is Bidirectional: A 12-Year Prospective Population-Based Study. *Gut*. 2012;61(9):1284–1290. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300474.
6. Koloski N.A., Jones M., Talley N.J. Evidence That Independent Gut-to-Brain and Brain-to-Gut Pathways Operate in the Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia: A 1-Year Population-Based Prospective Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):592–600. doi: 10.1111/apt.13738.
7. Donnachie E., Schneider A., Mehning M., Enck P. Incidence of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Fatigue Following GI Infection: A Population-Level Study Using Routinely Collected Claims Data. *Gut*. 2018;67(6):1078–1086. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313713.
8. Tillisch K., Mayer E.A., Labus J.S. Quantitative Meta-Analysis Identifies Brain Regions Activated during Rectal Distension in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140(1):91–100. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.053.
9. Posserud I., Syrous A., Lindström L., Tack J., Abrahamsson H., Simrén M. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1113–1123. doi: 10.1053/j.gastro.2007.07.024.
10. Ritchie J. Pain from Distension of the Pelvic Colon by Inflating a Balloon in the Irritable Colon Syndrome. *Gut*. 1973;14(2):125–132. doi: 10.1136/gut.14.2.125.
11. Sullivan M.A., Cohen S., Snape W.J. Jr. Colonic Myoelectrical Activity in Irritable-Bowel Syndrome. Effect of Eating and Anticholinergics. *N Engl J Med*. 1978;298(16):878–883. doi: 10.1056/nejm197804202981604.

12. Kellow J.E., Phillips S.F. Altered Small Bowel Motility in Irritable Bowel Syndrome Is Correlated with Symptoms. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1885–1893. doi: 10.1016/0016-5085(87)90620-2.
13. Spiller R.C., Brown M.L., Phillips S.F. Emptying of the Terminal Ileum in Intact Humans. Influence of Meal Residue and Ileal Motility. *Gastroenterology*. 1987;92(3):724–729. doi: 10.1016/0016-5085(87)90024-2.
14. Camilleri M., McKinzie S., Busciglio I., Low P.A., Sweetser S., Burton D. et al. Prospective Study of Motor, Sensory, Psychologic, and Autonomic Functions in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):772–781. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.060.
15. 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.
16. Camilleri M. Management of the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2001;120(3):652–668. doi: 10.1053/gast.2001.21908.
17. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y.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 gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/184/158>.
18. Böhn L., Störsrud S., Törnblom H., Bengtsson U., Simrén M. Self-Reported Food-Related Gastrointestinal Symptoms in IBS Are Common and Associated with More Severe Symptoms and Reduced Quality of Life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):634–641. doi: 10.1038/ajg.2013.105.
19. Shepherd S.J., Parker F.C., Muir J.G., Gibson P.R. Dietary Triggers of Abdominal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Randomized Placebo-Controlled Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):765–771. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.058.
20. Major G., Pritchard S., Murray K., Alappadan J.P., Hoad C.L., Marciani L. et al. Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152(1):124–133.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.062.
21. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W., Meddings J., Collins S.M. Intestinal Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome after a Waterborne Outbreak of Acute Gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11–12):1317–1322. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02284.x.
22. Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.C. Distinctive Clinical, Psychological, and Histological Features of Postinfective Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1578–1583. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07542.x.
23. Balemans D., Mondelaers S.U., Cibert-Goton V., Stakenborg N., Aguilera-Lizarraga J., Dooley J. et al. Evidence for Long-Term Sensitization of the Bowel in Patients with Post-Infectious-IBS. *Sci Rep*. 2017 9;7(1):13606. doi: 10.1038/s41598-017-12618-7.
24. Bashashati M., Moossavi S., Cremon C., Barbaro M.R., Moraveji S., Talmon G. et al. Colonic Immune Cells in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13192.
25. Bonfiglio F., Zheng T., Garcia-Etxebarria K., Hadizadeh F., Bujanda L., Bresso F. et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2018;155(1):168–179. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.064.
26. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F., Hadizadeh F., Kuech E.M., von Köckritz-Blickwede M. et al. Functional Variants in the Sucrase-Isomaltase Gene Associate with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome. *Gut*. 2018;67(2):263–270. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312456.
27. Garcia-Etxebarria K., Zheng T., Bonfiglio F., Bujanda L., Dlugosz A., Lindberg G. et al. Increased Prevalence of Rare Sucrase-isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(10):1673–1676. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.047.
28. Beyder A., Mazonne A., Strege P.R., Tester D.J., Saito Y.A., Bernard C.E. et al. Loss-of-Function of the Voltage-Gated Sodium Channel NaV1.5 (Channelopathies) in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1659–1668. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.054.
29. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E., Feld S.I., Talley N.J., Corey L.A. Irritable Bowel Syndrome in Twins: Heredity and Social Learning both Contribute to Etiology. *Gastroenterology*. 2001;121(4):799–804. doi: 10.1053/gast.2001.27995.
30. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., Immonen O., Garsed K., Kelly F.M. et al. Faecal Microbiota Composition and Host-Microbe Cross-Talk Following Gastroenteritis and in Postinfectious Irritable Bowel syndrome. *Gut*. 2014;63(11):1737–1745. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
31. Sundin J., Rangel I., Fuentes S., Heikamp-de Jong I., Hultgren-Hörnquist E., de Vos W.M., Brummer R.J. Altered Faecal and Mucosal Microbial Composition in Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome Patients Correlates with Mucosal Lymphocyte Phenotypes and Psychological Distress. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(4):342–351. doi: 10.1111/apt.13055.
32. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome – A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97–108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
33. Johansson E., Simrén M., Strid H., Bajor A., Sadik R. Physical Activity Improves Symptoms in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):915–922. doi: 10.1038/ajg.2010.480.
34. Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W., Whorwell P.J., Knottnerus J.A., Hoes A.W. Soluble or Insoluble Fibre in Irritable Bowel Syndrome in Primary Care? Randomised Placebo Controlled Trial. *BMJ*. 2009;339:b3154. doi: 10.1136/bmj.b3154.
35. Biesiekierski J.R., Iven J. Non-Coeliac Gluten Sensitivity: Piecing the Puzzle Together. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):160–165. doi: 10.1177/2050640615578388.
36. Vazquez-Roque M.L., Camilleri M., Smyrk T., Murray J.A., Marietta E., O'Neill J. et al. A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients with Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function. *Gastroenterology*. 2013;144(5):903–911.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.049.
37. Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67–75.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.
38. Camilleri M., Ford A.C. Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):101. doi: 10.3390/jcm6110101.
39. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of Antispasmodics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6031–6043. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6031.
40. Pacheco R.L., Roizenblatt A., Gois A.F.T., Latorraca C.O.C., Mota C.F.M.G.P., Riera R. What Do Cochrane Systematic Reviews Say about the Management of Irritable Bowel Syndrome? *Sao Paulo Med J*. 2019;137(1):82–91. doi: 10.1590/1516-3180.2018.053740119.
41. Lacy B.E., Chey W.D., Cash B.D., Lembo A.J., Dove L.S., Covington P.S. Eluxadoline Efficacy in IBS-D Patients Who Report Prior Loperamide Use. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):924–932. doi: 10.1038/ajg.2017.72.
42. Lacy B.E., Nicandro J.P., Chuang E., Earnest D.L. Alosetron Use in Clinical Practice: Significant Improvement in Irritable Bowel Syndrome Symptoms Evaluated Using the US Food and Drug Administration Composite Endpoint. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818771674. doi: 10.1177/1756284818771674.
43. Black C.J., Burr N.E., Camilleri M., Earnest D.L., Quigley E.M., Moayyedi P. et al. Efficacy of Pharmacological Therapies in Patients with IBS with Diarrhoea or Mixed Stool Pattern: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Gut*. 2020;69(1):74–82. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318160.
44. Wang X.J., Camilleri M. Personalized Medicine in Functional Gastrointestinal Disorders: Understanding Pathogenesis to Increase Diagnostic and Treatment Efficacy. *World J Gastroenterol*. 2019;25(10):1185–1196. doi: 10.3748/wjg.v25.i10.1185.
45. Bajor A., Törnblom H., Rudling M., Ung K.A., Simrén M. Increased Colonic Bile Acid Exposure: A Relevant Factor for Symptoms and Treatment in IBS. *Gut*. 2015;64(1):84–92. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305965.
46. Iorio N., Malik Z., Schey R. Profile of Rifaximin and Its Potential in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:159–167. doi: 10.2147/CEG.S67231.
47. Rao A.S., Wong B.S., Camilleri M., Odunsi-Shyanbade S.T., McKinzie S., Ryks M. et al. Chenodeoxycholate in Females with Irritable Bowel Syndrome-Constipation: A Pharmacodynamic and Pharmacogenetic analysis. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1549–1558. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.052.
48. Slattery S.A., Niaz Q., Aziz Q., Ford A.C., Farmer A.D. Systematic Review with Meta-Analysis: the Prevalence of Bile Acid Malabsorption in the Irritable Bowel Syndrome with Diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):3–11. doi: 10.1111/apt.13227.
49. Wong B.S., Camilleri M., Carlson P., McKinzie S., Busciglio I., Bondar O. et al. Increased Bile Acid Biosynthesis Is Associated with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):1009–1015.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.05.006.
50. Borowiec A.M., Fedorak R.N. The Role of Probiotics in Management of Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(5):393–400. doi: 10.1007/s11894-007-0048-6.
51. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in Irritable Bowel Syndrome: Symptom Responses and Relationship to Cytokine Profiles. *Gastroenterology*. 2005;128(3):541–551. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.050.
52. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D., Zakko S., Ringel Y., Yu J. et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *N Engl J Med*. 2011;364(1):22–32. doi: 10.1056/NEJMoa1004409.
53. Lembo A., Pimentel M., Rao S.S., Schoenfeld P., Cash B., Weinstock L.B. et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1113–1121. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.003.

54. 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(1 Suppl.):S2–26; quiz S27. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
55. Ford A.C., Moayyedi P. Meta-Analysis: Factors Affecting Placebo Response Rate in the Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):144–158. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04328.x.
56. Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Simanenko V.I., Tihonov S.V. Prolonged-Release Dosage Forms of Mebeverine Hydrochloride: Clinical Pharmacological and Pharmacological Aspects. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(9):134–142. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141.
57. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Pryanishnikova A.S., Popova E.V., Grigorieva Yu.V. Abdominal Pain: Mechanisms of Formation, Rational Approach to the Choice of Therapy. *Prilozheniye RMZH "Bolezni organov pishchevarenia" = RMJ Appendix "Digestive System Diseases"*. 2009;(2):48–53. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevarenia/Abdominalnyye_boli_mehanizmy_formirovaniya_ratsionalnyy_podhod_k_vyboru_terapii/#ixzz6q744CLt.
58. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A Systematic Review of Efficacy and Tolerability of Mebeverine in Irritable Bowel Syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010;16(5):547–553. doi: 10.3748/wjg.v16.i5.547.
59. Evans P.R., Bak Y.T., Kellow J.E. Mebeverine Alters Small Bowel Motility in Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(5):787–793. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.61203000.x.
60. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016–5085(16)00222–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
61. Stockis A., Guelen P.J., de Vos D. Identification of Mebeverine Acid as the Main Circulating Metabolite of Mebeverine in Man. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;29(1–2):335–340. doi: 10.1016/s0731-7085(02)00023-7.
62. Lu C.L., Chen C.Y., Chang F.Y., Chang S.S., Kang L.J., Lu R.H., Lee S.D. Effect of a Calcium Channel Blocker and Antispasmodic in Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(8):925–930. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02230.x.
63. Lee K.J., Kim N.Y., Kwon J.K., Huh K.C., Lee O.Y., Lee J.S. et al. Efficacy of Ramosetron in the Treatment of Male Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: A Multicenter, Randomized Clinical Trial, Compared with Mebeverine. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(12):1098–1104. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01771.x.
64. Iwase M., Nishimura Y., Kurata N., Namba H., Hirai T., Kiuchi Y. Inhibitory Effects of Gastrointestinal Drugs on CYP Activities in Human Liver Microsomes. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(10):1654–1660. doi: 10.1248/bpb.b17-00118.
65. Schiariti M., Saladini A., Placanica A., Saolini M., Puddu P. QT Interval Prolongation and Atypical Proarrhythmia: Monomorphic Ventricular Tachycardia with Trimebutine. *Open Pharmacol J.* 2009;3:32–36. doi: 10.2174/1874143600903010032.
66. Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome. *Lancet.* 2020;396(10263):1675–1688. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
67. Dyomina T.N., Goshkogeriy I.Yu. Insufficiency of Lutein Phase: New Approaches to Solving Old Problems. *Zdorov'ye zhenshchiny = Woman's Health.* 2004;(4):63–69. (In Russ.)
68. Carp H.J.A. (ed.). *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment.* 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2014. 444 p. Available at: http://gynecologysbmu.ac.ir/uploads/1_4965273251224748083.pdf.
69. Podzolkova N.M., Glazkova O.L. *Symptom, Syndrome, Diagnosis. Differential Diagnosis in Gynecology.* 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 736 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970426937.html>.
70. Osipenko M.F., But-Gusaim V.I., Voloshina N.B., Bikbulatova E.A. Cross Syndrome: Irritable Bowel Syndrome and Functional Disorders of the Biliary tract. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal.* 2008;80(5):21–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11684136>.
71. Monnikes H., Hecker H., Heymann-Monnikes I., Wiedenmann B., Schumann C. Predictive Factors for Therapeutic Success in Irritable Bowel Syndrome (IBS) in Primary Care (PrC). *Z Gastroenterol.* 2001;39:714.
72. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M., Rahman M.A., Chowdhury M.S., Barua R., Ishaque S.M. Comparative Efficacy and Safety of Trimebutine versus Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Mymensingh Med J.* 2014;23(1):105–113. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/260445389_Comparative_Efficacy_and_Safety_of_Trimebutine_versus_Mebeverine_in_the_Treatment_of_Irritable_Bowel_Syndrome.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vndrozdv@yandex.ru

Арефьев Константин Игоревич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kiarefev@gmail.com

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svetaserebrova@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; komisarenko@mail.ru

Ших Евгений Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; 9152340@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vndrozdv@yandex.ru

Konstantin I. Arefev, Graduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kiarefev@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetaserebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; komisarenko@mail.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

Alexey K. Starodubtsev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; 9152340@mail.ru

Рифаксимин: уникальный селективный антибиотик для лечения желудочно-кишечных заболеваний

Е.Ю. Плотникова, ORCID: 0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Микробиота кишечника человека была главной целью научных исследований в последние годы. Исследования, основанные на метагеномных методах, выявили многогранные способности кишечных микробов – от метаболических функций до иммуномодуляции, от антипатогенной активности до формирования поведения. Поскольку микробиота кишечника играет решающую роль в поддержании здоровья человека, с различными желудочно-кишечными заболеваниями связаны более или менее специфические изменения микробиоты кишечника. Эти данные убедительно подтверждают использование модуляторов кишечной микробиоты, таких как антибиотики, пребиотики и пробиотики, в качестве выбора при почти всех желудочно-кишечных расстройствах. Традиционное использование антибиотиков в клинической практике заключается в противодействии местным или системным инфекциям. Можно предположить пагубное влияние антибиотиков на кишечную экологию. Однако это не относится ко всем антибиотикам.

Рифаксимин представляет собой несистемный пероральный антибиотик, полученный из рифампина и характеризующийся широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и отрицательных, аэробных и анаэробных бактерий. Рифаксимин был впервые одобрен в Италии в 1987 г., а затем во многих других странах мира для лечения ряда желудочно-кишечных заболеваний. В настоящем обзоре представлены фармакология и фармакодинамика рифаксимины, описываются различные действия, помимо его антибактериальной активности, такие как изменение вирулентности, предотвращение адгезии слизистой оболочки кишечника и бактериальной транслокации. Также описаны ключевые исследования по разным областям применения рифаксимины. Кроме того, рифаксимин оказывает некоторые противовоспалительные эффекты с минимальным влиянием на общий состав кишечной микробиоты. Все эти свойства делают рифаксимин хорошим кандидатом для лечения различных желудочно-кишечных заболеваний.

Ключевые слова: рифаксимин, микробиота, диарея путешественников, энцефалопатия, желудочно-кишечный тракт, кишечник

Для цитирования: Плотникова Е.Ю. Рифаксимин: уникальный селективный антибиотик для лечения желудочно-кишечных заболеваний. *Медицинский совет.* 2021;(5):167–174. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-167-174.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Rifaximin: unique selective antibiotic for the treatment of gastrointestinal diseases

Ekaterina Yu. Plotnikova, ORCID: 0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

The human gut microbiota has been a major focus of scientific research in recent years. Studies based on metagenomic methods have revealed the multifaceted abilities of gut microbes, from metabolic functions to immunomodulation, from antipathogenic activity to behavioral formation. Since the gut microbiota plays a crucial role in maintaining human health, more or less specific changes in the gut microbiota are associated with various gastrointestinal diseases. These data strongly support the use of gut microbiota modulators, such as antibiotics, prebiotics and probiotics, as the choice for almost all gastrointestinal disorders. The traditional use of antibiotics in clinical practice is to counteract local or systemic infections. It can be assumed that antibiotics have a detrimental effect on the intestinal ecology. However, this is not true for all antibiotics.

Rifaximin is a non-systemic oral antibiotic derived from rifampin and is characterized by a broad spectrum of antibacterial activity against Gram-positive and negative, aerobic and anaerobic bacteria. Rifaximin was first approved in Italy in 1987 and then in many other countries of the world for the treatment of several gastrointestinal diseases. This review presents the pharmacology and pharmacodynamics of rifaximin, describing various actions beyond its antibacterial activity, such as altering virulence, preventing intestinal mucosal adhesion and bacterial translocation. Key studies on the different uses of rifaximin are also described. In addition, rifaximin has some anti-inflammatory effects with minimal impact on the overall composition of the gut microbiota. All of these properties make rifaximin a good candidate for the treatment of various gastrointestinal diseases.

Keywords: rifaximin, microbiota, traveler's diarrhea, encephalopathy, gastrointestinal tract, intestine

For citation: Plotnikova E.Yu. Rifaximin: unique selective antibiotic for the treatment of gastrointestinal diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):167–174. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-167-174.

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

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота кишечника человека была главной целью научных исследований в последние годы. Исследования, основанные на метагеномных методах, выявили многочисленные способности кишечных микробов – от метаболических функций до иммуномодуляции, от антипатогенной активности до формирования поведения [1–4]. Поскольку микробиота кишечника играет решающую роль в поддержании здоровья человека, с различными желудочно-кишечными заболеваниями связаны более или менее специфические изменения микробиоты кишечника [5–9]. Эти данные убедительно подтверждают использование модуляторов кишечной микробиоты, таких как антибиотики, пребиотики и пробиотики, в качестве выбора при почти всех желудочно-кишечных расстройствах.

В дополнение к умозрительной и интригующей ценности этих физиопатологических данных также интересно рассмотреть, какие модификации микробиоты кишечника могут произойти после терапевтического вмешательства, такого как лечение антибиотиками. В частности, недавние метагеномные исследования выявили положительную модуляцию бактерий кишечника, связанную с введением рифаксими́на, одного из антибиотиков, наиболее часто используемых для лечения заболеваний пищеварения. Это открыло сценарий для новой концепции модуляции кишечной микробиоты, связанной с антибиотиками, которая преодолевает традиционные бактерицидные и бактериостатические эффекты и включает в себя возможность более сложных взаимодействий, приводя к модуляции кишечной флоры, благоприятной для хозяина [10].

Традиционное использование антибиотиков в клинической практике заключается в противодействии местным или системным инфекциям. Тем не менее после исследования микробиоты кишечника несколько исследований изучали влияние антибиотикотерапии на комменсальные кишечные микробы [11–14]. Бета-лактамы, фторхинолоны, глицилциклины, линкозамид, нитроимидазол и различные комбинации антибиотиков способны вызывать глубокие изменения состава микробиоты кишечника, в основном характеризующиеся уменьшением автохтонных таксонов и увеличением количества потенциально патогенных бактерий, таких как как *Enterobacteriaceae*. Напротив, количество *Bifidobacteria*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Lactobacilli*, которые оказывают благотворное влияние на кишечник, после лечения антибиотиками уменьшается [15].

Помимо воздействия на конкретные штаммы бактерий, лечение антибиотиками снижает таксономическое разнообразие и равномерность микробного сообщества

кишечника, вызывая переход к альтернативному состоянию, отличному от исходного уровня [14, 16]. Эти изменения восстанавливаются после окончания приема антибиотиков; однако полный микробный состав кишечника не возвращается к состоянию до лечения, а скорее, приобретает новый оттенок, похожий (но не идентичный) на исходный. Все эти модификации сильно различаются среди людей, и последствия нарушения микробиоты кишечника у человека остаются неизвестными.

A. Morgun et al. [17] проанализировали метагеномные и метатранскриптомные изменения в мышинной модели истощения микробиоты после введения коктейля антибиотиков (ампициллин, ванкомицин, неомицин и метронидазол). Основными зарегистрированными эффектами, помимо снижения общей бактериальной массы и появления резистентных штаммов, были (1) нарушение местного иммунитета слизистой оболочки с истощением иммунных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки и в эпителии ворсинок, а также из IgA-продуцирующих плазматических клеток; (2) митохондриальная токсичность, приводящая к усиленному апоптозу и гибели клеток в кишечном эпителии обработанных животных. Авторы пришли к выводу, что истощение кишечной микробиоты, а также развитие резистентности среди оставшихся бактерий и последующее воздействие на ткани хозяина были основными последствиями, вызываемыми антибиотиками для кишечника.

Таким образом, следует признать два основных свойства антибиотиков: классический эффект против патогенов, который является основным показанием для их применения в клинической практике, и модуляция кишечной комменсальной микробиоты, которая является «побочным» эффектом. Хотя последствия этого последнего признака для хозяина до сих пор не ясны, уменьшение количества полезных бактерий может привести к потере благотворного влияния микробиоты кишечника на здоровье человека. Это может разумно побудить предположить пагубное влияние антибиотиков на кишечную экологию. Однако это не относится ко всем антибиотикам. Недавние исследования показали, что рифаксимин может положительно модулировать микробиоту кишечника. Эта особенность может отличать рифаксимин от других системных антибиотиков [10].

РИФАКСИМИН – ТОПИЧЕСКИЙ КИШЕЧНЫЙ АНТИБИОТИК

С момента одобрения в Италии в 1987 г. рифаксимин был лицензирован в более чем 40 странах для лечения различных желудочно-кишечных заболеваний, в частно-

сти диареи и порталной системной энцефалопатии [18]. Уникальные свойства этого лекарства, включая широкий спектр антимикробной активности, высокую фекальную концентрацию и низкое системное всасывание, делают его идеальным средством для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

Рифаксимин является плохо всасываемым бактерицидным производным рифамицина, который ингибирует синтез бактериального белка путем необратимого связывания с геном RpoB, бета-субъединицей бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы [19]. Отсутствие абсорбции рифаксими́на в желудочно-кишечном тракте повышает его фекальную концентрацию, ограничивая его системную токсичность. Исследования с радиоактивно меченным рифаксимином продемонстрировали менее 0,4% обнаруживаемого рифаксими́на в крови и моче, в желчи и грудном молоке препарат не был обнаружен, зато 97% были выявлены в кале после перорального приема [20, 21]. В фекалиях концентрация около 8 000 мкг/г достигается после трех дней приема рифаксими́на по 800 мг/сут взрослым, страдающим диареей путешественников [22]. Лекарственные взаимодействия с рифаксимином редки. Хотя рифаксимин способен индуцировать изофермент цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) *in vitro*, клинические исследования рифаксими́на не показали существенного влияния на метаболизм лекарств изоферментами цитохрома P450 [23, 24]. Никаких корректировок дозировки при печеночной дисфункции не требуется, даже при печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии, потому что системное всасывание минимально [25]. Более 1 000 субъектов, которые получили рифаксимин в качестве участников клинических испытаний, сообщили неблагоприятные события в аналогичной или более низкой частоте, чем пациенты, получавшие плацебо, ципрофлоксацин или метронидазол соответственно [26, 27]. О серьезных побочных эффектах или смертельных исходах в этих клинических испытаниях не сообщалось. Клинические испытания, оценивающие рифаксимин для других желудочно-кишечных заболеваний, также подтверждают безопасность и переносимость этого лекарства [28–31]. Рифаксимин не вызывает лекарственное взаимодействие и не изменяет кишечную или печеночную активность цитохрома P3A [24].

Рифаксимин обладает бактерицидным действием против широкого спектра кишечных патогенов, включая грамположительные, грамотрицательные, аэробные и анаэробные бактерии. Обширные микробиологические исследования, проведенные группой ученых под руководством Н. Gomi, показали, что минимальная ингибирующая концентрация для 90%-ного роста микроорганизмов (MIC₉₀) варьировала от 4 до 64 мкг/мл для патогенных кишечных микроорганизмов, выделенных на трех континентах, включая энтеротоксигенную (ETEC) и энтероагрегационную *Escherichia coli* (EAEC), энтерогеморрагическую *E. coli*; энтероинвазивную *E. coli*; *Aeromonas*; *Campylobacter*; *Clostridium*; *Plesiomonas shigelloides*; *Salmonella*; *Shigella spp.*; *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*; *Serratia spp.*

и *Vibrio spp.* [32]. Подобные паттерны восприимчивости бактерий были подтверждены и другими исследованиями [33, 34]. При концентрации фекалий в организме человека, достигающей 8 000 мкг/г, рифаксимин легко достигает концентраций, эффективных против этих бактериальных патогенов [22]. Хотя его плохая желудочно-кишечная (GI) абсорбирующая способность приводит к низким системным уровням в крови, фекальные концентрации остаются высокими при неизменном приеме препарата [22, 35]. Повышенная растворимость рифаксими́на в желчи (по оценкам, увеличение растворимости *in vitro* в 70–120 раз по сравнению с водным раствором) [35] приводит к более высоким концентрациям в просвете и усилению противомикробного действия [36] в отношении кишечных бактерий, что может привести к более значительным эффектам в тонкой кишке, а также к низкой микробной резистентности [37] с минимальным влиянием на микрофлору толстой кишки.

Рифаксимин обладает также некоторой кишечной антипротозойной активностью. Было показано, что рифаксимин обеспечивает клиническое улучшение и кишечную микробиологическую эрадикацию у небольшого числа пациентов с ВИЧ (n = 15) и СПИДом (n = 5) с гастроэнтеритом *Cryptosporidium parvum* и *Blastocystis hominis* [38, 39]. Несмотря на высокие концентрации в кишечнике рифаксими́на и его широкий спектр действия, этот препарат вызывает минимальные изменения в микрофлоре кишечника. После двухнедельного приема рифаксими́на пациенты испытывали снижение кишечных колиформ только 1 log на грамм стула [40].

В дополнение к бактерицидной и бактериостатической активности, которая типична для антибиотика, рифаксимин может также оказывать нетрадиционные эффекты на микробиоту кишечника. В частности, рифаксимин может подавлять воспалительный ответ, вызванный кишечными микробами, путем ингибирования активации ядерного фактора каппа В (NF-κB) через рецептор прегнана X (PXR) и путем снижения экспрессии провоспалительных цитокинов интерлейкина IL-1B и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) [41–43]. Кроме того, рифаксимин изменяет бактериальную вирулентность посредством ингибирования адгезии, интернализации и транслокации, а также может модифицировать бактериальный метаболизм [44–47].

На отечественном рынке рифаксимин появился около пятнадцати лет назад. Показания в России у рифаксими́на достаточно разнообразные – инфекции ЖКТ, вызываемые бактериями, чувствительными к рифаксими́ну: острые инфекции ЖКТ, диарея путешественников (ДП), синдром избыточного роста микроорганизмов в кишечнике (СИБР), печеночная энцефалопатия (ПЭ), симптоматический неосложненный дивертикулез ободочной кишки, хронический колит. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах¹.

¹ Официальный сайт компании РЛС®. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2276.htm.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИФАКСИМИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Диарея путешественников. Эффективность рифаксими́на в лечении ДП, кишечной инфекции, в значительной степени вызванной бактериальными патогенами в тонкой кишке, была продемонстрирована в ряде клинических исследований с плацебо-контролируемым и активным сравнением. Было установлено, что он сокращает продолжительность болезни [26, 27]. В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором сравнивали 3 дня приема ципрофлоксацина и рифаксими́на на фоне ДП, по сравнению с плацебо рифаксими́н приводил к значительному сокращению медианного времени до последнего неоформленного стула (32,0 ч против 65,5 ч соответственно ($p < 0,001$) без побочных эффектов) [48]. Рифаксими́н обычно назначается при ДП в дозе 400 мг два раза в день в течение трех дней и может использоваться в качестве самостоятельного лечения ДП, как указано Международным обществом медицины путешественников [49]. Рифаксими́н также можно использовать для профилактики ДП [50]. Рифаксими́н был связан со значительно более коротким средним временем до последнего неоформленного стула по сравнению с триметопримом/сульфаметоксазолом или плацебо, а также с более высокой частотой клинического излечения по сравнению с плацебо. Примечательно, что клинические симптомы ДП часто улучшались без эрадикации патогена, что свидетельствует о более широком влиянии рифаксими́на, чем его микробиологическая активность [27, 51]. Более подробно приведен обзор выше озвученной проблемы автором настоящей статьи, непосредственно описывающей диарею путешественников как серьезную патологию, требующую прицельного внимания в другой публикации [52].

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. СИБР характеризуется увеличением общей бактериальной нагрузки и появлением различных видов энтеробактерий, бактериоидов, клостридий и фузобактерий в тонкой кишке. Было показано, как прием рифаксими́на улучшает результаты дыхательного водородного теста и нивелирует симптомы СИБР [53–55]. В двух исследованиях сообщалось о дозозависимой скорости эрадикации: чем выше суточная доза рифаксими́на, тем выше скорость эрадикации [56, 57]. Высокие дозы рифаксими́на (1 200 или 1 600 мг/сут) приводят к значительному улучшению с точки зрения терапевтической эффективности и ликвидации СИБР без увеличения частоты побочных эффектов [56, 57]. Недавнее исследование Y. Zhang et al. [58] у пациентов с циррозом печени продемонстрировало, что рифаксими́н в дозе 200 мг три раза в день в течение недели был эффективен в снижении числа случаев СИБР параллельно с минимальной печеночной энцефалопатией. Уровни аммония в крови пациента также были значительно снижены (с 56,1 до 39,1 мкмоль/л, $p < 0,01$) наряду с психометрическими тестами.

Большая часть пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) имеют аномальный дыхательный водородный тест с лактулозой (45–84%) и улучшение симптомов после лечения антибиотиками [59, 60]. Это говорит о высокой коморбидности между избыточным бактериальным ростом и СРК. Кроме того, бактериальный инфекционный гастроэнтерит является значительным фактором риска развития СРК [61]. M. Pimentel et al. описали два идентично разработанных, двойных слепых рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований (целенаправленная несистемная антибиотик-рифаксими́н-кишечная селективная оценка лечения синдрома раздраженной кишки без запоров) (TARGET, TARGET1 и TARGET 2) с участием 1 260 пациентов с СРК, диагностированных по критериям «Рима II». В исследовании сравнивали рифаксими́н 550 мг три раза в день с плацебо в течение 14 дней. Пациенты оценивались в течение дополнительного 10-недельного периода после лечения. Первичным измеренным результатом было облегчение глобальных симптомов СРК, определяемое еженедельным ответом «да» или «нет» на вопрос: «В отношении всех ваших симптомов СРК по сравнению с тем, что вы чувствовали до начала приема исследуемого препарата, последние 7 дней, было адекватное облегчение ваших симптомов СРК?». Вторичными конечными точками были самооценка симптоматического облегчения, вздутие живота и боли в животе. Пациенты в группе рифаксими́на чаще связывали адекватное улучшение общих симптомов СРК (40,8% против 31,2%, $p = 0,01$, в TARGET1; 40,6% против 32,2%, $p = 0,03$, в TARGET2 и 40,7% против 31,7%, $p < 0,001$, вместе взятые). Лечение рифаксими́ном также приводило к значительно более высокому облегчению связанного с СРК вздутия живота в течение > 2 нед. после лечения (39,5% против 28,7%, $p = 0,005$ в TARGET1; 41,0% против 31,9%, $p = 0,02$ в TARGET 2 и 40,2% против 30,3%, $p < 0,001$, вместе взятые). Значительно больше пациентов в группе рифаксими́на также сообщили о значительном уменьшении боли или дискомфорта в животе и жидкого или водянистого стула (46,6% против 38,5%, $p = 0,04$ в TARGET1 и 46,7% против 36,3%, $p = 0,008$ в TARGET 2). Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах (1,6% против 2,4%), и не было зарегистрировано ни одного случая диареи или ишемического колита, связанного с *Clostridium difficile* [62]. Римские критерии IV включили рифаксими́н как единственный антибиотик для лечения диарейной формы СРК в дозе 550 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней [63].

Печеночная энцефалопатия. Многочисленные рандомизированные клинические испытания оценивали рифаксими́н для лечения или профилактики печеночной энцефалопатии [64]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании рифаксими́на N. Bass et al. изучали взрослых с циррозом и двумя или более эпизодами печеночной энцефалопатии в предыдущие 6 мес. Пациенты были рандомизированы для получения рифаксими́на 550 мг ($n = 140$)

или плацебо ($n = 159$) два раза в день в течение 6 мес. Первичной конечной точкой было время до первого эпизода печеночной энцефалопатии [65]. Рифаксимин в дозе 1 100 мг/сут значительно снизил риск рецидива печеночной энцефалопатии: у 31 пациента (22,1%) в группе рифаксими́на, у 73 пациентов (45,9%) в группе плацебо в течение 6-месячного испытания произошел эпизод печеночной энцефалопатии (ДИ 95%, 0,28–0,64; $p < 0,001$). Рифаксимин также снижал риск госпитализации, связанной с печеночной энцефалопатией, по сравнению с плацебо, достигая снижения относительного риска на 50% ($p = 0,01$); лечение 9 пациентов рифаксимин в течение 6 мес. предотвратило одну госпитализацию, связанную с печеночной энцефалопатией. Частота побочных эффектов была одинаковой в группах рифаксими́на и плацебо. Наиболее распространенными жалобами, отмеченными во время лечения рифаксимин, были периферические отеки, тошнота, головокружение и усталость. Долгосрочная безопасность рифаксими́на 1 100 мг/сут была подтверждена 24-месячным открытым исследованием изучения ремиссии печеночной энцефалопатии, в котором частота побочных эффектов не увеличивалась по сравнению с показателями, о которых сообщалось во время исследования [66].

Рифаксимин может также влиять на долгосрочный прогноз пациентов с циррозом печени. В небольшом европейском исследовании «случай – контроль» рифаксимин в дозе 1 200 мг/сут значительно увеличил общую выживаемость и 5-летнюю кумулятивную вероятность минимизировать возникновение печеночной энцефалопатии у пациентов с алкогольным декомпенсированным циррозом печени и асцитом [67].

Clostridium difficile инфекция. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) (CDI) является одной из наиболее распространенных инфекций, связанных со здоровьем, и вызывает значительную заболеваемость и смертность, особенно среди пожилых госпитализированных пациентов [68]. *C. difficile* является возбудителем ассоциированного с антибиотиками псевдомембранозного колита. Небольшие клинические испытания изучали рифаксимин при лечении CDI. В рандомизированном исследовании M. Voero et al. 20 пациентов, получавших рифаксимин 600 мг/день или ванкомицин 1 г/день в течение 10 дней, выявлено, что рифаксимин так же эффективен, как и ванкомицин, для устранения диареи [69]. В другом открытом исследовании рифаксимин 1 200 мг/сут в течение 10 дней продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и был эффективен в начальной терапии CDI у госпитализированных пациентов. Кроме того, показатель успеха в этом исследовании (86%) был аналогичен показателям, сообщенным в исследованиях ванкомицина и метронидазола [70].

Небольшие серии случаев указывают на то, что последовательная терапия ванкомицином с последующим назначением рифаксими́на является эффективной для предотвращения рецидива CDI [71, 72]. Совсем недавно один ретроспективный анализ рассмотрел 32 случая рецидивов CDI, получавших рифаксимин после курса

метронидазола или ванкомицина. Было обнаружено, что 2-недельный курс рифаксими́на (400 мг два раза в день) был эффективен для пациентов с рецидивирующим CDI, причем 17 из 32 пациентов (53%) дали положительный ответ [73]. Рифаксимин может быть эффективным в нарушении цикла предсказуемых рецидивов, следующих за другими схемами лечения CDI [71]. Он имеет превосходный профиль безопасности, и не было показано, что он связан с появлением устойчивых штаммов *C. difficile* [74].

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, включающее пациентов сразу после лечения CDI путем лечения метронидазолом или ванкомицином. Участники получали либо рифаксимин 400 мг три раза в день в течение 2 нед., уменьшенный до 200 мг три раза в день в течение последующих 2 нед., либо идентичное плацебо. Первичной конечной точкой был рецидив CDI в течение 12 нед. после начала исследования. Рецидив в течение 12 нед. составлял 29,5% (18/61) среди участников, которым назначали плацебо, по сравнению с 15,9% (11/69) среди тех, кто принимал рифаксимин, разница между группами составляла 13,7% (95% ДИ от 28,1% до 0,7%, $p = 0,06$). Коэффициент риска составил 0,54 (95% ДИ от 0,28 до 1,05, $p = 0,07$). Частота нежелательных явлений в группах была одинаковой [75].

Дивертикулярная болезнь. Патофизиология дивертикулеза толстой кишки и механизм(ы), ведущий к дивертикулиту, четко не определены. Было высказано предположение, что дивертикулярная болезнь толстой кишки может быть частично связана с расстройством микрофлоры толстой кишки [76]. Это подтверждается ограниченными данными, показывающими различия в составе микрофлоры между популяциями высокого и низкого риска [77, 78]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях была оценена эффективность рифаксими́на в лечении симптоматического неосложненного дивертикулярного заболевания и в профилактике рецидивов дивертикулита. M. Bianchi et al. [79] рассмотрели 4 проспективных рандомизированных исследования с участием 1 660 пациентов, которые изучали долгосрочную эффективность применения рифаксими́на и добавок клетчатки в сравнении с добавками клетчатки в отношении симптомов и осложнений у пациентов с симптомами неосложненной дивертикулярной болезни. Объединенная разность показателей для облегчения симптомов составила 29,0% (рифаксимин против контроля; 95% ДИ: 24,5%–33,6%; $p < 0,0001$), а объединенная разность показателей для осложнений составила -1,7% в пользу рифаксими́на (95% CI: от -3,2 до -0,1%; $p = 0,03$). При рассмотрении только острого дивертикулита в качестве осложнения объединенная разность показателей в группе рифаксими́на составила -2% (95% ДИ: от -3,4 до -0,6%; $p = 0,0057$).

A. Lanis et al. [80] провели многоцентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование у пациентов с недавним эпизодом дивертикулита ободочной кишки, который в настоящее время находится в стадии ремиссии. Пациенты 12 мес. получали 3,5 г добавки

с высоким содержанием клетчатки два раза в день с или без рифаксимины (400 мг два раза в день в течение недели каждого месяца). Первичной конечной точкой был рецидив дивертикулита. Рецидивы имели место у 10,4% пациентов, получавших рифаксимин плюс клетчатка, против 19,3% пациентов, получавших только клетчатку [81]. Логистическая регрессия показала значительный лечебный эффект (ОШ = 3,20; 95% ДИ: 1,16–8,82; $p = 0,025$). Существуют некоторые свидетельства того, что комбинация рифаксимины с месалазином превосходит только рифаксимин для улучшения выраженности симптомов и предотвращения рецидивирующего дивертикулита [82].

Воспалительные заболевания кишечника. Основываясь на данных наблюдений, рифаксимин был связан с некоторым улучшением ВЗК. Рифаксимин может уменьшать существующий дисбактериоз у пациентов с ВЗК, модулируя микробиоту толстой кишки и увеличивая *Bifidobacteria* и *Faecalibacterium prausnitzii* [83].

Болезнь Крона. Из-за антибактериальных и противовоспалительных свойств рифаксимин был оценен в лечении активной БК. В открытом исследовании 29 пациентов с активной БК получали 200 мг рифаксимины трижды в день в течение 16 нед. Рифаксимин снижал показатель индекса активности БК (CDAI) более чем на 40% и вызывал ремиссию в 59% случаев [84]. Рифаксимин как дополнительная терапия БК также вызывал ремиссию в 70% случаев [85]. За этими данными наблюдений были проведены контролируемые исследования для изучения роли рифаксимины при ВЗК. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании 83 пациента с БК от легкой до умеренной степени были рандомизированы для получения рифаксимины 800 мг два раза в день или плацебо в течение 12 нед. Рифаксимин в течение 12 нед. превосходил плацебо и вызывал клиническую ремиссию в 52% случаев по сравнению с 33% в группе плацебо [28]. Совсем недавно в многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивались пациенты с умеренно активной БК, получавшие рифаксимин или плацебо. К 12-й нед. лечения 62% пациентов, получавших 800 мг рифаксимины, находились в состоянии ремиссии по сравнению с 43% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,005$). После 12-недельного периода наблюдения эта разница сохранялась (45% в группе с рифаксимином и 29% в группе плацебо, $p = 0,02$) [86].

Язвенный колит. Эффективность рифаксимины была оценена в небольшой группе пациентов с легкой или

умеренной клинической вспышкой ЯК, которые не переносили стероиды. После добавления рифаксимины в дозе 400 мг два раза в день в течение 4 нед. клиническая ремиссия была достигнута в двух 2/3 [87]. P. Gionchetti et al. [88] рандомизировали 28 пациентов с невосприимчивыми к стероидам ЯК для приема рифаксимины 400 мг два раза в день или плацебо в течение 10 дней. В группе лечения 64,3% пациентов имели клиническое улучшение со значительным снижением частоты стула ($p < 0,02$), ректального кровотечения ($p < 0,05$) и сигмоидоскопического показателя ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо.

У пациентов часто развивается антибиотикозависимая форма поушита, требующая длительной антибактериальной терапии для поддержания ремиссии. Роль рифаксимины в поддерживающей терапии антибиотикозависимого поушита была оценена у 51 пациента после оперативного лечения по поводу язвенного колита. Пациенты получали 2-недельный курс различных антибиотиков для индукции ремиссии. Затем пациенты с ремиссией начали поддерживающую терапию рифаксимином 200 мг/сут (до 1 800 мг/сут) в течение до 24 мес. Через 3 мес. ремиссия сохранялась у 65% пациентов [89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рифаксимин обладает антибактериальной активностью широкого спектра действия в отношении кишечных патогенных микроорганизмов, топическим кишечным действием и минимальной системной абсорбцией. В дополнение к его антибактериальной активности есть некоторые доказательства того, что рифаксимин может обладать другими активностями, включая противовоспалительную активность, изменение бактериальной вирулентности и предотвращение бактериальной транслокации. Рифаксимин имеет превосходный профиль переносимости/безопасности и продемонстрировал эффективность против диарейной кишечной палочки и даже энтероинвазивных бактерий, таких как виды *Campylobacter*. Рифаксимин привлекает внимание к своей потенциальной активности при множестве желудочно-кишечных заболеваний.



Поступила / Received 15.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021
Принята в печать / Accepted 22.02.2021

Список литературы / References

1. Nieuwdorp M., Gijlhamse P.W., Pai N., Kaplan L.M. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1525–1533. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.008.
2. Hollister E.B., Gao C., Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1449–1458. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.052.
3. Sommer F., Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227–238. doi: 10.1038/nrmicro2974.
4. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
5. Elson C.O., Cong Y. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2012;3(4):332–344. doi: 10.4161/gmic.20228.
6. Machiels K., Joossens M., Sabino J., De Preter V., Arijis I., Eeckhaut V. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275–1283. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304833.
7. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., Immonen O., Garsed K., Kelly F.M. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014;63(11):1737–1745. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
8. Olivares M., Neef A., Castillejo G., Palma G.D., Varea V., Capilla A. et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*. 2015;64(3):406–417. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306931.

9. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489–1499. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
10. Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4491–4499. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4491.
11. De La Cochetière M.F., Durand T., Lepage P., Bourreille A., Galmiche J.P., Doré J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5588–5592. doi: 10.1128/JCM.43.11.5588-5592.2005.
12. Young V.B., Schmidt T.M. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1203–1206. doi: 10.1128/jcm.42.3.1203-1206.2004.
13. Bassis C.M., Theriot C.M., Young V.B. Alteration of the murine gastrointestinal microbiota by tigecycline leads to increased susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2767–2774. doi: 10.1128/AAC.02262-13.
14. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1 Suppl.):4554–4561. doi: 10.1073/pnas.1000087107.
15. Plöger S., Stumpff F., Penner G.B., Schulzke J.D., Gäbel G., Martens H. et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258:52–59. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06553.x.
16. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280. doi: 10.1371/journal.pbio.0060280.
17. Morgun A., Dzutev A., Dong X., Greer R.L., Sexton D.J., Ravel J. et al. Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transcriptome gene networks. *Gut*. 2015;64(11):1732–1743. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308820.
18. Alvisi V., D'Ambrosi A., Loponte A., Pazzi P., Greco A., Zangirolami A., Palazzini E. Rifaximin, a rifamycin derivative for use in the treatment of intestinal bacterial infections in seriously disabled patients. *J Int Med Res*. 1987;15(1):49–56. doi: 10.1177/030006058701500106.
19. Hartmann G., Honikel K.O., Knusel F., Nüesch J. The specific inhibition of the DNA-directed RNA synthesis by rifamycin. *Biochim Biophys Acta*. 1967;145(3):843–844. doi: 10.1016/0005-2787(67)90147-5.
20. Koo H.L., DuPont H.L. Rifaximin: A Unique Gastrointestinal-Selective Antibiotic for Enteric Diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(1):17–25. doi: 10.1097/MOG.0b013e3181353dc8d.
21. Descombe J.J., Dubourg D., Picard M., Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1994;14(2):51–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7836025>.
22. Jiang Z.D., Ke S., Palazzini E., Riopel L., Dupont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(8):2205–2206. doi: 10.1128/aac.44.8.2205-2206.2000.
23. Pentikis H.S., Connolly M., Trapnell C.B., Forbes W.P., Bettenhausen D.K. The effect of multiple-dose, oral rifaximin on the pharmacokinetics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1361–1369. doi: 10.1592/phco.27.10.1361.
24. Trapnell C.B., Connolly M., Pentikis H., Forbes W.P., Bettenhausen D.K. Absence of effect of oral rifaximin on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol/norgestimate in healthy females. *Ann Pharmacother*. 2007;41(2):222–228. doi: 10.1345/aph.1H395.
25. Sanchez-Delgado J., Miquel M. Role of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:282–292. (In Spanish) doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.08.003.
26. DuPont H.L., Jiang Z.D., Ericsson C.D., Adachi J.A., Mathewson J.J., DuPont M.W. et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2001;33(11):1807–1815. doi: 10.1086/323814.
27. Taylor D.N., Bourgeois A.L., Ericsson C.D., Steffen R., Jiang Z.D., Halpern J. et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(6):1060–1066. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16760520/>.
28. Pimentel M., Park S., Mirocha J., Kane S.V., Kong Y. The effect of a nonabsorbable oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(8):557–563. doi: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00004.
29. Prantera C., Lochs H., Campieri M., Scribano M.L., Sturiale G.C., Castiglione F., Cottone M. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(8):1117–1125. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02879.x.
30. Leevy C.B., Phillips J.A. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2007;52(3):737–741. doi: 10.1007/s10620-006-9442-4.
31. Mas A., Rodes J., Sunyer L., Rodrigo L., Planas R., Vargas V. et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol*. 2003;38(1):51–58. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00350-1.
32. Gomi H., Jiang Z.D., Adachi J.A., Ashley D., Lowe B., Verenkar M. et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(1):212–216. doi: 10.1128/AAC.45.1.212-216.2001.
33. Ruiz J., Mensa L., O'Callaghan C., Pons M.J., González A., Vila J., Gascón J. In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59(4):473–475. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.07.003.
34. Sierra J.M., Navia M.M., Vargas M., Urassa H., Schellemborg D., Gascón J. et al. In vitro activity of rifaximin against bacterial enteropathogens causing diarrhoea in children under 5 years of age in Ifakara, Tanzania. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(6):904–905. doi: 10.1093/jac/47.6.904.
35. DuPont H.L. Review article: the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1 Suppl.):3–10. doi: 10.1111/apt.13434.
36. Darkoh C., Lichtenberger L.M., Ajami N., Dial E.J., Jiang Z.D., DuPont H.L. Bile acids improve the antimicrobial effect of rifaximin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(9):3618–3624. doi: 10.1128/AAC.00161-10.
37. Jiang Z.D., DuPont H.L. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity – a review. *Chemotherapy*. 2005;51(1 Suppl.):67–72. doi: 10.1159/000081991.
38. Amenta M., Dalle Nogare E.R., Colomba C., Prestileo T.S., Di Lorenzo F., Fundaro S. et al. Intestinal protozoa in HIV-infected patients: effect of rifaximin in *Cryptosporidium parvum* and *Blastocystis hominis* infections. *J Chemother*. 1999;11(5):391–395. doi: 10.1179/joc.1999.11.5.391.
39. Gathe J.C.Jr., Mayberry C., Clemmons J., Nemecek J. Resolution of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(3):363–364. doi: 10.1097/QAI.0b013e31817beb78.
40. DuPont H.L., Jiang Z.D., Okhuysen P.C., Ericsson C.D., de la Cabada F.J., Ke S. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med*. 2005;142(10):805–812. doi: 10.7326/0003-4819-142-10-200505170-00005.
41. Mencarelli A., Miglioni M., Barbanti M., Cipriani S., Palladino G., Distrutti E. et al. Pregnane-X-receptor mediates the anti-inflammatory activities of rifaximin on detoxification pathways in intestinal epithelial cells. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(11):1700–1707. doi: 10.1016/j.bcp.2010.08.022.
42. Hirota S.A. Understanding the Molecular Mechanisms of Rifaximin in the Treatment of Gastrointestinal Disorders – A Focus on the Modulation of Host Tissue Function. *Mini Rev Med Chem*. 2015;16(3):206–217. doi: 10.2174/1389557515666150722105705.
43. Mencarelli A., Renga B., Palladino G., Claudio D., Ricci P., Distrutti E. et al. Inhibition of NF- κ B by a PXR-dependent pathway mediates counter-regulatory activities of rifaximin on innate immunity in intestinal epithelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2011;668(1–2):317–324. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.06.058.
44. Jiang Z.D., Ke S., Dupont H.L. Rifaximin-induced alteration of virulence of diarrhoea-producing *Escherichia coli* and *Shigella sonnei*. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):278–281. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.013.
45. Brown E.L., Xue Q., Jiang Z.D., Xu Y., Dupont H.L. Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):388–396. doi: 10.1128/AAC.00691-09.
46. Schrodt C., McHugh E.E., Gawinowicz M.A., Dupont H.L., Brown E.L. Rifaximin-mediated changes to the epithelial cell proteome: 2-D gel analysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e68550. doi: 10.1371/journal.pone.0068550.
47. Bajaj J.S., Heuman D.M., Sanyal A.J., Hylemon P.B., Sterling R.K., Stravitz R.T. et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2013;8(4):e60042. doi: 10.1371/journal.pone.0060042.
48. Dupont H.L., Jiang Z.D., Belkind-Gerson J., Okhuysen P.C., Ericsson C.D., Ke S. et al. Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):451–456. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.004.
49. DuPont H.L., Ericsson C.D., Farthing M.J., Gorbach S., Pickering L.K., Rombo L. et al. Expert review of the evidence base for self-therapy of travelers' diarrhea. *J Travel Med*. 2009;16(3):161–171. doi: 10.1111/j.1708-8305.2009.00300.x.
50. Zanger P., Nurjadi D., Gabor J., Gaile M., Kresmer P.G. Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhoea in individuals travelling to south and southeast Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):946–954. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70221-4.
51. Steffen R., Sack D.A., Riopel L., Jiang Z.D., Stürchler M., Ericsson C.D. et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1073–1078. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07283.x.
52. Плотникова Е.Ю. Диарея путешественников: взгляд гастроэнтеролога на проблему. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2013;(3):43–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20917988>. Plotnikova E.Yu. Diarrhea of travelers: view of the gastroenterologist at the problem. *Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly = Kazan Medical School Diary*. 2013;(3):43–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20917988>.
53. Peralta S., Cottone C., Doveri T., Almasio P.L., Craxi A. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin. *World J Gastroenterol*. 2009;15(21):2628–2631. doi: 10.3748/wjg.15.2628.

54. Cuoco L., Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2006;52(1):89–95. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16554709/>.
55. Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E., Lupascu A., Novi M., Sottili S. et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):2031–2035. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02030.x.
56. Lauritano E.C., Gabrielli M., Lupascu A., Santoliquido A., Nucera G., Scarpellini E. et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(1):31–35. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02516.x.
57. Scarpellini E., Gabrielli M., Lauritano C.E., Lupascu A., Merra G., Cammarota G. et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(7):781–786. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03259.x.
58. Zhang Y., Feng Y., Cao B., Tian Q. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(2):2954–2957. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Effects+of+SIBO+and+rifaximin+therapy+on+MHE+caused+by+hepatic+cirrhosis>.
59. Esposito I., de Leone A., Di Gregorio G., Giaquinto S., de Magistris L., Ferrieri A., Riegler G. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: an observation on non-absorbable antibiotics. *World J Gastroenterol.* 2007;13(45):6016–6021. doi: 10.3748/wjg.v13.i45.6016.
60. Meyrat P., Safroneeva E., Schoepfer A.M. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(11–12):1084–1093. doi: 10.1111/apt.12087.
61. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(2):177–188. doi: 10.1111/apt.13006.
62. Pimentel M., Chang C., Chua K.S., Mirocha J., DiBaise J., Rao S. et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2014;59(6):1278–1285. doi: 10.1007/s10620-014-3157-8.
63. Kane J.S., Ford A.C. Rifaximin for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(4):431–442. doi: 10.1586/17474124.2016.1140571.
64. Kimer N., Krag A., Møller S., Bendtsen F., Gluud L.L. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(2):123–132. doi: 10.1111/apt.12803.
65. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A., Poordad F., Neff G., Leevy C.B. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(12):1071–1081. doi: 10.1056/NEJMoa0907893.
66. Mullen K.D., Sanyal A.J., Bass N.M., Poordad F.F., Sheikh M.Y., Frederick R.T. et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(8):1390–1397.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.021.
67. Viazis N., Vasilanopoulou P., Vafiadis I., Karamanolis D.G., Ladas S.D. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(3):450–455. doi: 10.1111/jgh.12070.
68. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., Kelly C.P., Loo V.G., McDonald L.C. et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):431–455. doi: 10.1086/651706.
69. Boero M., Berti E., Morgando A., Verme G. Treatment for colitis caused by Clostridium difficile: results of a randomized open study of rifaximine vs. vancomycin. *Microbiol Medica.* 1990;5:74–77.
70. Rubin D.T., Sohi S., Glathar M., Thomas T., Yadron N., Surma B.L. Rifaximin Is Effective for the Treatment of Clostridium difficile-Associated Diarrhea: Results of an Open-Label Pilot Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:106978. doi: 10.1155/2011/106978.
71. Johnson S., Schriever C., Galang M., Kelly C.P., Gerding D.N. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):846–848. doi: 10.1086/511870.
72. Garey K.W., Ghantaji S.S., Shah D.N., Habib M., Arora V., Jiang Z.D., DuPont H.L. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(12):2850–2855. doi: 10.1093/jac/ckr377.
73. Mattila E., Arkkila P., Mattila P.S., Tarkka E., Tissari P., Anttila V.J. Rifaximin in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(1):122–128. doi: 10.1111/apt.12111.
74. Huang J.S., Jiang Z.D., Garey K.W., Lasco T., Dupont H.L. Use of rifamycin drugs and development of infection by rifamycin-resistant strains of Clostridium difficile. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2690–2693. doi: 10.1128/AAC.00548-13.
75. Major G., Bradshaw L., Boota N., Sprange K., Diggle M., Montgomery A. et al. Follow-on Rifaximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with Clostridium Difficile (RAPID): a randomised placebo controlled trial. *Gut.* 2019;68(7):1224–1231. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316794.
76. Commann D.M., Arasradnam R.P., Mills S., Mathers J.C., Bradburn M. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2479–2488. doi: 10.3748/wjg.15.2479.
77. Finegold S.M., Attebery H.R., Sutter V.L. Effect of diet on human fecal flora: comparison of Japanese and American diets. *Am J Clin Nutr.* 1974;27(12):1456–1469. doi: 10.1093/ajcn/27.12.1456.
78. Segal I., Walker A.R., Wade A. Persistent low prevalence of Western digestive diseases in Africa: confounding aetiological factors. *Gut.* 2001;48(5):730–732. doi: 10.1136/gut.48.5.730.
79. Bianchi M., Festa V., Moretti A., Ciaco A., Mangone M., Tornatore V. et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):902–910. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x.
80. Lanis A., Ponce J., Bignamini A., Mearin F. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis.* 2013;45(2):104–109. doi: 10.1016/j.dld.2012.09.006.
81. Trivedi C.D., Das K.M. Emerging therapies for diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(10):1145–1151. doi: 10.1097/MCG.0b013e318188adcd.
82. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008;134(2):577–594. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.059.
83. Maccaferri S., Vitali B., Klinder A., Kolida S., Ndagijimana M., Laghi L. et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(12):2556–2565. doi: 10.1093/jac/dkq345.
84. Shafraan I., Johnson L.K. An open-label evaluation of rifaximin in the treatment of active Crohn's disease. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(8):1165–1169. doi: 10.1185/030079905x535252.
85. Shafraan I., Burgunder P. Adjunctive antibiotic therapy with rifaximin may help reduce Crohn's disease activity. *Dig Dis Sci.* 2010;55(4):1079–1084. doi: 10.1007/s10620-009-1111-y.
86. Prantera C., Lochs H., Grimaldi M., Danese S., Scribano M.L., Gionchetti P. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012;142(3):473–481. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.032.
87. Guslandi M., Petrone M.C., Testoni P.A. Rifaximin for active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(4):335. doi: 10.1097/01.MIB.0000215092.85116.6c.
88. Gionchetti P., Rizzello F., Ferrieri A., Venturi A., Brignola C., Ferretti M. et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci.* 1999;44(6):1220–1221. doi: 10.1023/a:1026648812439.
89. Shen B., Remzi F.H., Lopez A.R., Queener E. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:26. doi: 10.1186/1471-230X-8-26.

Информация об авторе:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

Information about the author:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate training of doctors and nursing, Head of the Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

Возможности эндоскопической ультрасонографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника и их осложнений

А.А. Будзинская✉, atitaeva@inbox.ru

Е.А. Белоусова, eabelous@yandex.ru

С.Г. Терещенко, tat43n@yandex.ru

Э.Ф. Ахмедова, elvira@ahmadova.com

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 15

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит и болезнь Крона, – хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, являющиеся предметом многочисленных исследований и дискуссий во всем мире. Распространенность ВЗК в мире составляет 20,4 на 100 тыс. населения для язвенного колита и 3,7 на 100 тыс. населения – для болезни Крона. С каждым годом число больных растет, что, возможно, говорит об улучшении диагностики ВЗК, но вместе с тем демонстрирует определенные недостатки и трудности в диагностике и лечении данной группы больных. Однако несмотря на то что изучением ВЗК занимаются ученые всего мира на протяжении многих десятилетий, актуальными остаются многие вопросы диагностики и лечения данной патологии. Ввиду стертой симптоматики на ранних этапах, схожести симптомов с другими гастроэнтерологическими заболеваниями, диагностика ВЗК в большом количестве случаев представляет определенные сложности. Вследствие поздней диагностики появляются запущенные формы заболевания, а также осложнения ВЗК. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС, эндоУЗИ) является современным методом диагностики желудочно-кишечного тракта, включающего в себя эндоскопический и ультразвуковой осмотры. В статье рассматриваются различные международные и российские исследования по использованию ЭУС при различной патологии ЖКТ. Несмотря на отсутствие ЭУС в официальных рекомендациях при ВЗК, метод представляется перспективным для диагностики, дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона, а также осложнений данных заболеваний, таких как первичный склерозирующий холангит, хронический и аутоиммунный панкреатит, аутоиммунный гепатит, рак поджелудочной железы и др.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, эндоскопическая ультрасонография, диагностика осложнений воспалительных заболеваний кишечника, дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний кишечника

Для цитирования: Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Терещенко С.Г., Ахмедова Э.Ф. Возможности эндоскопической ультрасонографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника и их осложнений. *Медицинский совет*. 2021;(5):176–184. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-176-184.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic potential of endoscopic ultrasound for inflammatory bowel diseases and their complications

Anastasia A. Budzinskaya✉, atitaeva@inbox.ru

Elena A. Belousova, eabelous@yandex.ru

Sergey G. Tereshchenko, tat43n@yandex.ru

Elvira F. Akhmedova, elvira@ahmadova.com

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 15, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD), which is a term for two conditions (ulcerative colitis and Crohn's disease), are chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract that are the subject of many studies and much discussion around the world. The global prevalence of IBD is 20.4 per 100 thousand for ulcerative colitis and 3.7 per 100 thousand for Crohn's disease. Every year the number of patients is increasing, which may indicate improvement in diagnosis of IBD, but at the same time demonstrates certain disadvantages and difficulties in the diagnosis and treatment of this group of patients. However, despite the fact that IBD has been exercising the minds of scientists around the world for many decades, many

issues of diagnosis and treatment of this pathology appear relevant. Due to the paucisymptomatic condition of patients at early stages and the similarity of its symptoms with other gastroenterological diseases, the diagnosis of IBD involves certain difficulties in many cases. Advanced forms of the disease, as well as complications of IBD, result from late diagnosis. Endoscopic ultrasound (EUS, endo-ultrasound), which includes endoscopic and ultrasound examinations, is a modern imaging technique for the diagnosis of gastrointestinal diseases. The article discusses various international and Russian studies on the use of EUS in various pathologies of the gastrointestinal tract. Despite the absence of EUS in the formal guidelines for IBD, the technique appears promising for diagnosis, differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease, as well as complications of these diseases, such as primary sclerosing cholangitis, chronic and autoimmune pancreatitis, autoimmune hepatitis, pancreatic cancer, etc.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, endoscopic ultrasound, diagnosis of complications of inflammatory bowel diseases, differential diagnosis of inflammatory bowel diseases

For citation: Budzinskaya A.A., Belousova E.A., Tereshchenko S.G., Akhmedova E.F. Diagnostic potential of endoscopic ultrasound for inflammatory bowel diseases and their complications. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):176–184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-176-184.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) неизвестной этиологии, занимающие одно из первых мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта по частоте и тяжести осложнений, а также инвалидизации и смертности [1–3]. Актуальность изучения ВЗК не вызывает сомнений ввиду большого количества причин: заболеваемости лиц трудоспособного возраста, рецидивирующего течения, различных осложнений, в т. ч. жизнеугрожающих, а также длительной дорогостоящей терапии [4]. Диагноз ЯК в течение первого года болезни устанавливают только в 25% случаев, в остальных он подтверждается на протяжении 3–12 лет от начала клинических проявлений. При несвоевременной диагностике ЯК развитие тяжелых осложнений происходит в 29% случаев. При установлении диагноза БК в период до трех лет осложнения развиваются в 55%, при более поздней диагностике – в 100% случаев [3].

В последнее время стремительно развиваются и совершенствуются различные эндоскопические методы диагностики, которые могут являться не только основополагающими при ВЗК, но и выполнять уточняющую функцию во время проведения обследования данной категории больных. Колоноскопия является золотым стандартом обследования больных с ВЗК, однако во время проведения исследования доступной оказывается только слизистая оболочка кишки. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), сочетающая в себе эндоскопический и ультразвуковой методы, позволяет проводить одномоментный осмотр слизистой оболочки и прилежащих слоев стенки кишки, а также близлежащих органов, что в перспективе может сократить количество необходимых мероприятий для всестороннего обследования пациентов с ВЗК.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ КРОНА

При ВЗК ведущим является поражение стенки кишки: трансмуральное при болезни Крона и ограниченное слизистой оболочкой при язвенном колите. Данное различие этих патологий не является единственным. При язвенном колите поражается только толстая кишка, при болезни Крона в процесс вовлекается любой участок пищеварительного тракта от ротовой полости до анального канала. Несмотря на то что неспецифический язвенный колит и болезнь Крона являются двумя различными нозологиями, большое количество симптомов характерно для обоих заболеваний (боли в животе, эрозивно-язвенный процесс в кишке, изменения анализов крови, внекишечные проявления), в связи с чем в ряде случаев дифференциальная диагностика этих заболеваний представляет определенные сложности. Диагноз основывается на совокупности результатов эндоскопических, клинических и радиологических методов исследования. Однако в 10–15% случаев точный диагноз установить не удастся [5].

Существует мнение, что нет ни одного клинического, эндоскопического, рентгенологического или иного признака, патогномоничного для БК или ЯК [6, 7]. При эндоскопических исследованиях со взятием гистологического материала оценить степень вовлечения слоев стенки толстой кишки не представляется возможным. Информативным обследованием в данном случае являются компьютерная томография и эндоскопическая ультрасонография.

Существуют немногочисленные публикации о применении ЭУС при неспецифическом ЯК (НЯК) и БК [8–10]. Различные авторы заявляют, что наилучшим критерием активности при НЯК является утолщение третьего эхослоя, а для БК характерно несимметричное трансмуральное поражение [9]. В исследовании, посвященном

трансректальной ЭУС с эластографией, была выявлена разница в толщине стенки прямой кишки при НЯК в стадии активного воспаления и в период ремиссии. При БК коэффициент напряжения стенки кишки был выше, чем при НЯК [10].

Исследование N. Roushan et al. было направлено на определение чувствительности метода ЭУС в дифференциальной диагностике ВЗК. В исследование были включены 30 больных с ЯК, 30 – с БК и 10 здоровых добровольцев, которым проводили измерение толщины кишечной стенки в средней трети сигмовидной кишки. По результатам исследования ЭУС обладает 100% чувствительности и 90,9% специфичности по сравнению с рутинными диагностическими обследованиями. Диагноз может быть дифференцирован по толщине слоев кишечной стенки: при ЯК утолщается слизистая оболочка, при БК – подслизистая основа. Также авторы обнаружили корреляцию между утолщением кишечной стенки и активностью заболевания [11].

Аналогичные результаты получили ученые из Германии. При ЯК и БК толщина стенки была в два раза выше, чем в контрольной группе здоровых добровольцев. Дифференциальный диагноз на основе ЭУС авторы проводили исходя из утолщения в 2 раза слизистого слоя у больных с ЯК и подслизистого слоя (также в 2 раза) – у больных с БК. При этом авторы отмечают увеличение регионарных лимфоузлов только у больных с БК. Помимо дифференциальной диагностики ВЗК ученым удалось определить степень активности заболевания в зависимости от толщины кишечной стенки [12].

В работе, сравнивающей чувствительность трансабдоминального УЗИ и МРТ для определения активности ВЗК, точность УЗИ составила 89%, МРТ – 73% [13]. Трансабдоминальное УЗИ также используется для оценки активности заболевания [14], однако метод имеет ограничения в разрешающей способности и не может выявить поверхностные изъязвления слизистой [15]. Такого недостатка лишен метод эндосонографии, что говорит о преимуществе исследования перед магнитно-резонансной томографией и трансабдоминальным ультразвуковым исследованием.

ДИСПЛАЗИЯ

Немаловажным преимуществом ЭУС при обследовании больных с ВЗК также является возможность выявления очагов дисплазии. Хроническое воспаление стенки кишки увеличивает вероятность появления колоректального рака. По мнению профессора, д.м.н. А.С. Тертычного, именно воспалительные процессы, протекающие при ВЗК (выброс цитокинов, свободных радикалов и т. д.) являются первым звеном малигнизации клеток толстой кишки. Общеизвестно, что риск малигнизации пораженных участков при ВЗК возрастает с увеличением активности и продолжительности заболевания. По данным профессора, д.м.н. О.С. Шифрина, частота развития колоректального рака при ВЗК составляет

10–12% и около 10% больных умирают вследствие запущенных форм карциномы толстой кишки. Однако прицельная диагностика очагов дисплазии до сих пор является сложной задачей, требующей дальнейшего изучения [16].

Перспективным представляется использование эндосонографических мини-зондов при колоноскопии. По данным литературы, точность УЗ-колоноскопии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований составляет 92% [17].

А.М. Elrabat et al. провели обследование 51 пациента с язвенным колитом. Эндосонографическое исследование проводили на 10, 20, 30 см от анального канала, определяя толщину кишечной стенки для верификации очагов дисплазии и дальнейшего гистологического исследования подозрительных участков. Авторы заключили, что на 10 см от ануса посредством ЭУС можно предположить наличие дисплазии при утолщении стенки кишки более 5,05 мм, а толщина стенки более 3,5 мм говорит о тяжелом язвенном колите [18].

ПЕРИАНАЛЬНЫЕ СВИЩИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Одним из наиболее частых осложнений БК является свищевая форма заболевания, которая, по мнению некоторых зарубежных авторов, является основным показанием для ЭУС [8]. В зарубежном исследовании было доказано преимущество использования ЭУС над МРТ с соответствующими показателями точности метода 91 и 87% [19]. Необходимо отметить, что несмотря на сопоставимую точность, ЭУС по сравнению с МРТ является более безопасным и дешевым методом, при помощи которого можно проводить исследования в динамике [20].

ОРГАНЫ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ОБЛАСТИ

Воспалительные заболевания кишечника затрагивают не только пищеварительную трубку, но также вовлекают в процесс другие органы желудочно-кишечного тракта, в первую очередь печень, желчные протоки и поджелудочную железу. По данным зарубежного исследования, в которое вошли 511 пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, в среднем в 55% случаев обнаруживаются изменения со стороны гепатобилиарной области [21]. Аналогичное исследование с меньшей выборкой в количестве 51 чел. показало, что при болезни Крона посредством ЭУС было выявлено 39 пациентов с изменениями паренхимы поджелудочной железы и 11 – с нарушениями в протоковой системе, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля. Интересно отметить, что выявленные изменения не были верифицированы при МРТ [22].

ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

Наиболее характерным осложнением ВЗК является первичный склерозирующий холангит (ПСХ), часто-

та встречаемости которого достигает около 60% при НЯК, по мнению различных исследователей [23–27]. Связь ВЗК с ПСХ настолько характерна, что имеются определенные указания, что при увеличении маркеров холестаза у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом в первую очередь необходимо исключить ПСХ [28]. По данным Консенсуса по внекишечным проявлениям ВЗК Европейской организации болезни Крона и колита (ЕССО, 2016), особое внимание при обследовании больных с ВЗК должно быть уделено скринингу ПСХ [29].

Немаловажным представляется тот факт, что при сочетании ПСХ и ВЗК увеличивается риск онкологических заболеваний, в первую очередь рака толстой кишки и холангиокарциномы [4, 27, 30]. Согласно исследованию, проведенному с участием 62 пациентов с ПСХ с сопутствующим ВЗК и без него, при сочетанном варианте достоверно чаще встречаются опухолевые, предопухолевые и диспластические процессы в слизистой оболочке толстой кишки [31].

По данным Л.Б. Лазебник и др., в 25% случаев ПСХ протекает бессимптомно и отсутствует ранняя диагностика этой тяжелой патологии, что крайне важно для своевременного назначения терапии [32]. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование для диагностики ПСХ малоинформативно [33]. Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография является основным методом для диагностики ПСХ. Однако большое количество осложнений и инвазивность процедуры говорят о необходимости поиска других, более безопасных методов осмотра протоков.

Согласно рекомендациям Европейской гастроэнтерологической ассоциации и Европейской ассоциации болезней печени, эндоскопическая ультрасонография является наиболее перспективным направлением в диагностике ПСХ [34].

В пилотном исследовании с участием 138 пациентов с повышением маркеров холестаза при отрицательных данных других исследований ПСХ был обнаружен у 13% пациентов при применении ЭУС, что говорит о чувствительности метода для ранней диагностики ПСХ, что крайне важно у больных ВЗК [35].

ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Отражением воспаления кишечной стенки у пациентов с НЯК и БК также являются проявления острого (ОП) и хронического панкреатита (ХП). Патогенетическая связь повышения амилазы у данной группы больных состоит в недостатке ферментов, вырабатываемых ворсинками тонкой кишки – секретина, панкреозимина, холецистокинина. Эти гастроинтестинальные пептиды стимулируют поджелудочную железу (ПЖ), а их недостаток приводит к скоплению сока поджелудочной железы в паренхиме и ее повреждению. Также определенную роль играет отсутствие защелачивания кислого желудочного содержимого, что, в свою очередь, тормозит дей-

ствие энтерокиназы, являющуюся активатором панкреатических ферментов [36]. Нарушение структуры ПЖ при ВЗК также может быть спровоцировано другими факторами: лекарственным поражением, холедохолитиазом вследствие нарушения энтерогепатической регуляции желчных кислот, отеком области большого дуоденального сосочка [37–40]. Однако сведения о частоте патологии поджелудочной железы в литературе крайне разноразнонаправлены.

Так, по данным некоторых исследований, у 50% больных ВЗК прижизненно поражение паренхимы так и не было установлено, диагноз хронического панкреатита был поставлен посмертно [41]. Результаты аутопсии свидетельствуют о том, что изменения ПЖ обнаруживаются у 38–55% больных с ВЗК [42].

D. Nedin et al. при наблюдении за 50 больными НЯК и БК в течение 9 лет диагностировали ОП только в 2% случаев [43]. В других исследованиях у взрослых, страдающих НЯК, некоторые авторы отмечают достаточно высокую частоту развития ОП – 14% [44]. Частота ХП при ВЗК выше, чем частота ОП. ХП диагностируется в 15–16% случаев и прогрессирует медленно, но несмотря на это, может развиваться тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ [45].

По данным M. Barthet et al., частота протоковых изменений ПЖ составляет 10,8% [42], при этом в другом исследовании показано обнаружение изменений паренхимы ПЖ у 74% больных с ВЗК [46].

Аналогичные данные были получены в исследовании бразильских ученых 51 пациента с БК. Изменения паренхимы ПЖ были выявлены у 39 больных, протоковые нарушения – у 11. Также было отмечено, что изменения в ПЖ статистически чаще встречались у больных с БК, чем в контрольной группе [22].

Вероятно, ввиду того что протоки ПЖ поражаются значительно реже паренхимы, становится понятным длительное субклиническое течение ХП при ВЗК, но вместе с этим появляется необходимость своевременной диагностики данной патологии в самом начале появления клинических симптомов и коррекции терапии у больных с различной степенью изменений ПЖ.

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, основанным на многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях, для диагностики хронического панкреатита на ранних стадиях эффективно применение только двух методов исследования: компьютерной томографии и эндоскопической ультрасонографии [47–54]. ЭУС – минимально инвазивный метод, позволяющий идентифицировать конкременты в ПЖ размерами до 3 мм в отличие от трансабдоминального ультразвукового исследования, при помощи которого выявить хронический панкреатит можно только на поздних стадиях, а конкременты удастся визуализировать при размерах, превышающих 5 мм [48]. В настоящий момент определено, что трансабдоминальное УЗИ обладает 70–80% специфичности в диагностике хронического панкреатита [55] и не способно выявить данное заболевание на ранних стадиях [56].

Похожие взгляды на данную проблему отражены в метаанализе, проведенном зарубежными исследователями, и составляют основу рекомендаций Европейской гастроэнтерологической ассоциации. Согласно им, с высокой степенью убедительности и высоким качеством доказательной базы эндоУЗИ является наиболее чувствительным методом визуализации для диагностики ХП, главным образом на ранних стадиях заболевания [57–59], а его специфичность возрастает с увеличением количества диагностических критериев по классификации Rosemont, которые делятся на паренхиматозные и протоковые [59–61].

Ученые, входящие в состав международной рабочей группы по изучению ранних форм хронического панкреатита, также указывают на преимущества ЭУС над другими методами исследования при диагностике ХП [62].

Также некоторые авторы отмечают, что ЭУС, ЭРХПГ (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография), КТ, МРТ превосходят другие методы визуализации, а трансабдоминальное УЗИ является наименее точным [63]. Однако в настоящее время ввиду высокого риска осложнений при наличии в арсенале клиники альтернативных методов обследования ЭРХПГ стараются не использовать в диагностических целях при ХП.

АУТОИММУННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Определенная роль отводится аутоиммунному панкреатиту (АИП), встречающемуся у больных ВЗК в среднем в 17% случаях. Взаимосвязь между АИП и ВЗК широко представлена в зарубежной литературе [64–66]. В различных исследованиях, проводимых у пациентов с ВЗК, показано, что по сравнению с общей популяцией риск возникновения АИП у больных с ВЗК (преимущественно с ЯК) возрастает в среднем на 27% [67–73].

Несмотря на это, выявление аутоиммунного панкреатита у больных ВЗК затруднено в связи со стертой симптоматикой, отсутствием четких критериев отбора пациентов для прицельного обследования, а также оптимальных методов обследования для верификации данной патологии. Перспективным представляется использование ЭУС, которая по рекомендациям Европейской гастроэнтерологической ассоциации является методом второй линии, уступая магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ). Однако применение МРХПГ ограничено у определенного количества больных в связи с необходимостью применения контраста. Использование же ЭУС также дает возможность получения материала для гистологического исследования. Как следует из вышеуказанных рекомендаций, для дифференциальной диагностики АИП, псевдотуморозного панкреатита и рака ПЖ эндоУЗИ с применением контрастирования, эластографии и ТИП является наиболее точным и информативным методом с возможностью получения гистологического материала [65, 66]. По данным проведенного клиникой Мейо исследования, в котором приняли участие

48 пациентов, у 25% чел. АИП был выявлен только при помощи ЭУС, что также говорит о высокой информативности метода при данной патологии [74]. В ретроспективном мультицентровом исследовании Y. Dong et al. была показана высокая информативность использования ЭУС с контрастированием для диагностики АИП и дифференциальной диагностики АИП и аденокарциномы ПЖ на основе анализа различия в эктогенности паренхимы [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника являются патологией с тяжелым течением и инвалидизирующими осложнениями, затрагивающей работоспособные слои населения, что является в т. ч. и медико-социальной проблемой. Ввиду стертой симптоматики самой болезни и ее осложнений на начальных стадиях большое количество пациентов начинает получать адекватную терапию несвоевременно, в связи с чем увеличивается риск возникновения различных осложнений, в т. ч. и злокачественного характера.

Илеоколоноскопия, являющаяся золотым стандартом обследования больных с ВЗК, не теряет своей актуальности, однако многие вопросы даже после проведения эндоскопического исследования зачастую остаются нерешенными: сложности в дифференциальной диагностике ВЗК; обнаружение очагов диспластических изменений слизистой оболочки, являющихся первоначальным этапом возникновения колоректального рака; осложнения язвенного колита и болезни Крона, такие как хронический и аутоиммунный панкреатит, первичный склерозирующий холангит, холангиокарцинома и рак поджелудочной железы, а также свищевая форма болезни Крона.

Эндоскопическая ультрасонография – относительно молодая методика в эндоскопии – обладает рядом функций, которые могут быть использованы для решения сложных диагностических задач у больных ВЗК. Возможность измерения толщины кишечной стенки, визуализации свищевых ходов, оценка состояния паренхимы и протоков поджелудочной железы и билиарной системы, дифференциальной диагностики добро- и злокачественных образований различной локализации делает эндоУЗИ перспективным в первичной диагностике ВЗК и наблюдении в динамике за пациентами данной группы. Исследования, направленные на определение роли ЭУС у больных с ВЗК, показали высокую эффективность. Однако комплексных проспективных исследований с большой выборкой пациентов по данному направлению не проводилось ни в России, ни за рубежом. В связи с этим перспективными представляются исследования, посвященные роли эндоскопической ультрасонографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника.



Поступила / Received 01.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2021
Принята в печать / Accepted 05.03.2021

- Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада; 2002. 128 с.
- Никулина И.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Румянцев В.Г., Юрков М.Ю. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1997;(2):67–71.
- Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. *Практическая медицина*. 2012;(3):17–22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17719963>.
- Адлер Г. *Болезнь Крона и язвенный колит*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001. 527 с.
- Odze R.D. A Contemporary and Critical Appraisal of 'indeterminate colitis'. *Mod Pathol*. 2015;28(1 Suppl):S30–S46. doi: 10.1038/modpathol.2014.131.
- Шифрин О.С. Язвенный колит. В: Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.). *Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 148–162.
- Lee S.D. The Role of Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease. *MedGenMed*. 2001;3(4). Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/407979>.
- Lew R.J., Ginsberg G.G. The Role of Endoscopic Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12(3):561–571. doi: 10.1016/s1052-5157(02)00016-8.
- Dağlı U., Over H., Tezel A., Ulker A., Temuçin G. Transrectal Ultrasound in the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease. *Endoscopy*. 1999;31(2):152–157. doi: 10.1055/s-1999-13664.
- Rustemovic N., Cukovic-Cavka S., Brinar M., Radić D., Opacic M., Ostojic R., Vucelic B. A Pilot Study of Transrectal Endoscopic Ultrasound Elastography in Inflammatory Bowel Disease. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:113. doi: 10.1186/1471-230X-11-113.
- Roushan N., Ebrahimi Daryani N., Azizi Z., Pournaghshband H., Niksirat A. Differentiation of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Using Intestinal Wall Thickness of the Colon: A Diagnostic Accuracy Study of Endoscopic Ultrasonography. *Med J Islam Repub Iran*. 2019;33:57. doi: 10.34171/mjiri.33.57.
- Ellrichmann M., Wietzke-Braun P., Dhar S., Nikolaus S., Artl A., Bethge J. et al. Endoscopic Ultrasound of the Colon for the Differentiation of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Comparison with Healthy Controls. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):823–833. doi: 10.1111/apt.12671.
- Pascu M., Roznowski A.B., Müller H.P., Adler A., Wiedenmann B., Dignass A.U. Clinical Relevance of Transabdominal Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Inflammatory Bowel Disease of the Terminal Ileum and Large Bowel. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(4):373–382. doi: 10.1097/00054725-200407000-00008.
- Arienti V., Campieri M., Boriani L., Gionchetti P., Califano C., Giancane S. et al. Management of Severe Ulcerative Colitis with the Help of High Resolution Ultrasonography. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(10):2163–2169. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8855741/>.
- Marmo R., Rotondano G., Piscopo R., Bianco M.A., Cipolletta L. Meta-Analysis: Capsule Enteroscopy vs. Conventional Modalities in Diagnosis of Small Bowel Diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(7):595–604. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02625.x.
- Тертычный А.С., Шифрин О.С., Павлов П.В., Шукина О.Б., Киценко Ю.Е. Профилактика, ранняя диагностика и лечение колоректального рака: в фокусе воспалительные заболевания кишечника. Двадцать третья объединенная российская гастроэнтерологическая неделя. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2018;1(3):54–60. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/profilaktika_rannaya_diagnostika_i_lechenie_kolorektalnogo_raka_v_fokuse_vospalitelnye_zabolevaniya.html.
- Kim J.C., Yu C.S., Jung H.Y., Kim H.C., Kim S.Y., Park S.K. et al. Source of Errors in the Evaluation of Early Rectal Cancer by Endoluminal Ultrasonography. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(9):1302–1309. doi: 10.1007/BF02234788.
- Elrabat A.M., Ibraheem N.F., Maher M.M., Abozeid F.A., Abdelrahman M.A. Value of Endoscopic Ultrasound in Prediction of Dysplasia in Ulcerative Colitis. *EJIM*. 2019;31:480–486. Available at: <https://link.springer.com/content/pdf/10.4103/ejim.ejim.53.19.pdf>.
- Ong E.M., Ghazi L.J., Schwartz D.A., Mortel K.J. Guidelines for Imaging of Crohn's Perianal Fistulizing Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):731–736. doi: 10.1097/MIB.0000000000000367.
- Botti F., Losco A., Viganò C., Oreggia B., Prati M., Contessini Avesani E. Imaging Techniques and Combined Medical and Surgical Treatment of Perianal Crohn's Disease. *J Ultrasound*. 2013;18(1):19–35. doi: 10.1007/s40477-013-0042-9.
- Bargiggia S., Maconi G., Elli M., Molteni P., Ardizzone S., Parente F. et al. Sonographic Prevalence of Liver Steatosis and Biliary Tract Stones in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Study of 511 Subjects at a Single Center. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):417–420. doi: 10.1097/00004836-200305000-00012.
- Malluta É.F., Maluf-Filho F., Leite A.Z.A., Ortiz-Agostinho C.L., Nishitokukado I., Andrade A.R. et al. Pancreatic Endosonographic Findings and Clinical Correlation in Crohn's Disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e853. doi: 10.6061/clinics/2019/e853.
- Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. М.: Анахарсис; 2005. 176 с.
- Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю., Репина И.Б. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2002;(5):34–39.
- Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 1999. 864 с. Режим доступа: <http://medliter.ru/?page=get&id=010151>.
- Olsson R., Danielsson A., Järnerot G., Lindström E., Löf L., Rolny P. et al. Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 1991;100(5 Pt 1):1319–1323. Available at: [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(91\)70019-T/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(91)70019-T/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F).
- Кушнер И.Э. Внекишечные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника. *Здоровья Украины*. 2007;(1):64–67. Режим доступа: <https://www.health-ua.com/article/17573-vnekihechnye-proyavleniya-hronicheskikh-vospalitelnykh-zabolevaniy-kishechnika>.
- Тотоян Г.Г., Прушковская М.И., Соколов А.А., Модестова Е.В., Федоров И.Г., Петренко Н.В. и др. Случай диагностики перекрестного аутоиммунного поражения печени у больной неспецифическим язвенным колитом. *Лечебное дело*. 2009;(1):77–80. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-diagnostiki-perekrestnogo-autoimmunnogo-porazheniya-pecheni-u-bolnoy-nespetsificheskim-yazvennym-kolitom>.
- Harbord M., Anness V., Vavricka S.R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Boberg K.M. et al. The First European Evidence-Based Consensus on Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–254. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- Ивашкин В.Т., Буевров А.О. *Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста*. М.: М-Вести; 2001. 102 с.
- Лазенко Е.В., Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Карев В.Е., Пальгова Л.К. Риск развития онкологических процессов при изолированном и сочетанном течении первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника. *Клиническая больница*. 2018;4(26):14–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36817902>.
- Лазебник Л.Б., Рыбак В.С., Ильченко Л.Ю. Первичный склерозирующий холангит. *Consilium Medicum*. 2003;5(3):28–30. Режим доступа: http://polysalov.vipvrach.ru/download/Pervichnyj_sklerozirujushij_holangit.pdf.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Cholestatic Liver Diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237–267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Association for the Study of the Liver. Role of Endoscopy in Primary Sclerosing Cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol*. 2017;66(6):1265–1281. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.013.
- Lutz H.H., Wasmuth H.E., Stretz K., Tacke F., Koch A., Luedde T. et al. Endoscopic Ultrasound as an Early Diagnostic Tool for Primary Sclerosing Cholangitis: A Prospective Pilot Study. *Endoscopy*. 2012;44(10):934–939. doi: 10.1055/s-0032-1309896.
- Seyrig J.A., Jian R., Modigliani R., Golfain D., Florent C., Messing B., Bitoun A. Idiopathic Pancreatitis Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 1985;30(12):1121–1126. doi: 10.1007/BF01314044.
- Haber C.J., Meltzer S.J., Present D.H., Korelitz B.I. Nature and Course of Pancreatitis Caused by 6-Mercaptopurine in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1986;91(4):982–986. doi: 10.1016/0016-5085(86)90703-1.
- Sturdevant R.A., Singleton J.W., Deren J.L., Law D.H., McCleery J.L. Azathioprine-Related Pancreatitis in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):883–886. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38178/>.
- Block M.B., Genant H.K., Kirsner J.B. Pancreatitis as an Adverse Reaction to Salicylazosulfapyridine. *N Engl J Med*. 1970;282(7):380–382. doi: 10.1056/NEJM197002122820710.
- Corey W.A., Doebbeling B.N., Delong K.J., Britigan B.E. Metronidazole-Induced Acute Pancreatitis. *Rev Infect Dis*. 1991;13(6):1213–1215. doi: 10.1093/clinids/13.6.1213.
- Ball W.P., Baggenstoss A.H., Bargen J.A. Pancreatic Lesions Associated with Chronic Ulcerative Colitis. *Arch Pathol (Chic)*. 1950;50(3):347–358. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15433704/>.
- Barthel M., Lesavre N., Desplats S., Panuel M., Gasmi M., Bernard J.P. et al. Frequency and Characteristics of Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Pancreatol*. 2006;6(5):464–471. doi: 10.1159/000094564.
- Nedin D., Aleksandrova A. Pankreatit pri vúzplaitelnite chrevni zabolia-vaniia i nashite nabliudeniia [Pancreatitis Accompanying Inflammatory

- Bowel Diseases, and Our Observations]. *Khirurgiia (Sofiia)*. 2004;60(1): 12–17. (In Bulgarian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15704745/>.
44. Inoue H., Shiraki K., Okano H., Deguchi M., Yamanaka T., Sakai T. et al. Acute Pancreatitis in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50(6):1064–1067. doi: 10.1007/s10620-005-2705-7.
45. Huang C., Lichtenstein D.R. Pancreatic and Biliary Tract Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12(3): 535–559. doi: 10.1016/s1052-5157(02)00009-0.
46. Raimondo M., Wallace M.B. Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis by Endoscopic Ultrasound. Are We There Yet? *JOP*. 2004;5(1):1–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730117/>.
47. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. *Болезни поджелудочной железы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 736 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970410028.html>.
48. Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(1):66–87. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19062193>.
49. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. М.: Литтерра; 2012. 118 с. Режим доступа: <https://spblib.ru/catalog/-/books/10946153-khronicheskiy-pankreatit-i-steatoz-podzheludochnoy-zhelezy>.
50. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., Smith M.D., Van der Merwe S., Watermeyer G.A., Ziady C.C. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis. *S Afr Med J*. 2010;100(12 Pt 2):845–860. doi: 10.7196/samj.4530.
51. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R. et al. Italian Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42(6 Suppl.):S381–S406. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
52. Lankisch P.G. Diagnosis of Chronic Pancreatitis. *Lancet*. 1998;351(9102):599–600. doi: 10.1016/S0140-6736(05)78589-5.
53. Kim D.H., Pickhardt P.J. Radiologic Assessment of Acute and Chronic Pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 2007;87(6):1341–1358. doi: 10.1016/j.suc.2007.08.005.
54. Mortelé K.J., Rocha T.C., Streeter J.L., Taylor A.J. Multimodality Imaging of Pancreatic and Biliary Congenital Anomalies. *Radiographics*. 2006;26(3):715–731. doi: 10.1148/rg.26305164.
55. Badea R., Diaconu B. Contribution of Ultrasound to the Diagnosis of Chronic Pancreatitis and to Evaluating Its Main Complications. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(2):183–189. Available at: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2005.2.14>.
56. Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V., Digmurthy S., Saini S. Current Status of Imaging in Pancreatic Diseases. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(5):661–675. doi: 10.1097/00004728-200209000-00001.
57. Iglesias-García J., Lariño-Noia J., Lindkvist B., Domínguez-Muñoz J.E. Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Chronic Pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(4):221–228. Available at: <http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=4621148&TO=RVN&Eng=1>.
58. Kahl S., Glasbrenner B., Leodolter A., Pross M., Schulz H.U., Malfertheiner P. EUS in the Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis: A Prospective Follow-Up Study. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(4):507–511. doi: 10.1067/mge.2002.122610.
59. Catalano M.F., Sahai A., Levy M., Romagnuolo J., Wiersma M., Brugge W. et al. EUS-Based Criteria for the Diagnosis of Chronic Pancreatitis: The Rosemont Classification. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1251–1261. doi: 10.1016/j.gie.2008.07.043.
60. Wiersma M.J., Hawes R.H., Lehman G.A., Kochman M.L., Sherman S., Kopecky K.K. Prospective Evaluation of Endoscopic Ultrasonography and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients with Chronic Abdominal Pain of Suspected Pancreatic Origin. *Endoscopy*. 1993;25(9):555–564. doi: 10.1055/s-2007-1010405.
61. Lees W.R., Vallon A.G., Denyer M.E., Vahl S.P., Cotton P.B. Prospective Study of Ultrasonography in Chronic Pancreatic Disease. *Br Med J*. 1979;1(6157): 162–164. doi: 10.1136/bmj.1.6157.162.
62. Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Chari S.T., Forsmark C.E., Frulloni L., Garg P. et al. International Consensus Statements on Early Chronic Pancreatitis. Recommendations from the Working Group for the International Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis in Collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol*. 2018;18(5):516–527. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.008.
63. Issa Y., Kempeneers M.A., van Santvoort H.C., Bollen T.L., Bipat S., Boermeester M.A. Diagnostic Performance of Imaging Modalities in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol*. 2017;27(9):3820–3844. doi: 10.1007/s00330-016-4720-9.
64. Potamianos S., Koutroubakis I.E., Chatzicostas C., Rolles K., Burroughs A.K., Kouroumalis E.A. Idiopathic Fibrosing Pancreatitis and Crohn's Disease: An Interesting Association. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(9):1021–1024. doi: 10.1097/00042737-200012090-00010.
65. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology Evidence-Based Guidelines for the Diagnosis and Therapy of Chronic Pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
66. Dettlfeisen S., Mohr Drewes A., Vyberg M., Klöppel G. Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis by Core Needle Biopsy: Application of Six Microscopic Criteria. *Virchows Arch*. 2009;454(5):531–539. doi: 10.1007/s00428-009-0747-5.
67. Jaskanwala S., Babyatsky M. Crohn's Disease and Acute Pancreatitis. A Review of Literature. *JOP*. 2015;16(2):136–142. doi: 10.6092/1590-8577/2951.
68. Park S.H., Kim D., Ye B.D., Yang S.K., Kim J.H., Yang D.H. et al. The Characteristics of Ulcerative Colitis Associated with Autoimmune Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(6):520–525. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827fd4a2.
69. Toda N., Akahane M., Kiryu S., Matsubara Y., Yamaji Y., Okamoto M. et al. Pancreas Duct Abnormalities in Patients with Ulcerative Colitis: A Magnetic Resonance Pancreatography Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(10):903–908. doi: 10.1097/01.mib.0000183419.17563.17.
70. Heikins B., Niemelä S., Lehtola J., Karttunen T., Lähde S. Pancreatic Duct Abnormalities and Pancreatic Function in Patients with Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(5):517–523. doi: 10.3109/00365529609006775.
71. Maconi G., Dominici R., Molteni M., Ardizzone S., Bosani M., Ferrara E. et al. Prevalence of Pancreatic Insufficiency in Inflammatory Bowel Diseases. Assessment by Fecal Elastase-1. *Dig Dis Sci*. 2008;53(1):262–70. doi: 10.1007/s10620-007-9852-y.
72. Heikins B., Niemelä S., Lehtola J., Karttunen T.J. Elevated Pancreatic Enzymes in Inflammatory Bowel Disease Are Associated with Extensive Disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1062–1069. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01015.x.
73. Hameed A.M., Lam V.W., Pleass H.C. Significant Elevations of Serum Lipase Not Caused by Pancreatitis: A Systematic Review. *HPB (Oxford)*. 2015;17(2): 99–112. doi: 10.1111/hpb.12277.
74. Fujii L.L., Levy M. EUS in the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2013. doi: 10.3998/panc.2013.17.
75. Dong Y., D'Onofrio M., Hocke M., Jenssen C., Potthoff A., Atkinson N. et al. Autoimmune Pancreatitis: Imaging features. *Endosc Ultrasound*. 2018;7(3):196–203. doi: 10.4103/eus.eus_23_17.

References

1. Belousova E.A. *Ulcerative colitis and Crohn's disease*. Tver: Triada; 2002. 128 p. (In Russ.).
2. Nikulina I.V., Zlatkina A.R., Belousova E.A., Romyantsev V.G., Yurkov M.Yu. Assessment of Clinical and Epidemiological Indicators of Inflammatory Bowel Diseases in the Moscow Region. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1997;(2):67–71. (In Russ.).
3. Tkachev A.V., Mkrtchyan L.S., Nikitina K.E., Volynskaya E.I. Inflammatory Bowel Disease: Crossing of the Problems. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2012;(3):17–22. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17719963>.
4. Adler G. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2001. 527 p. (In Russ.).
5. Odze R.D. A Contemporary and Critical Appraisal of 'indeterminate colitis'. *Mod Pathol*. 2015;28(1 Suppl.):S30–S46. doi: 10.1038/modpathol.2014.131.
6. Shifrin O.S. Ulcerative Colitis. In: Iвашкин В.Т., Лапина Т.Л. (eds). *Gastroenterology. National Leadership. Short Edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 148–162. (In Russ.).
7. Lee S.D. The Role of Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease. *MedGenMed*. 2001;3(4). Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/407979>.
8. Lew R.J., Ginsberg G.G. The Role of Endoscopic Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12(3):561–571. doi: 10.1016/s1052-5157(02)00016-8.
9. Dağlı U., Over H., Tezel A., Ulker A., Temuçin G. Transrectal Ultrasound in the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease. *Endoscopy*. 1999;31(2):152–157. doi: 10.1055/s-1999-13664.

10. Rustemovic N., Cukovic-Cavka S., Brinar M., Radić D., Opacic M., Ostojic R., Vucelic B. A Pilot Study of Transrectal Endoscopic Ultrasound Elastography in Inflammatory Bowel Disease. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:113. doi: 10.1186/1471-230X-11-113.
11. Roushan N., Ebrahimi Daryani N., Azizi Z., Pournaghshband H., Niksirat A. Differentiation of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Using Intestinal Wall Thickness of the Colon: A Diagnostic Accuracy Study of Endoscopic Ultrasonography. *Med J Islam Repub Iran.* 2019;33:57. doi: 10.34171/mjiri.33.57.
12. Ellrichmann M., Wietzke-Braun P., Dhar S., Nikolaus S., Arlt A., Bethge J. et al. Endoscopic Ultrasound of the Colon for the Differentiation of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Comparison with Healthy Controls. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(8):823–833. doi: 10.1111/apt.12671.
13. Pascu M., Roznowski A.B., Müller H.P., Adler A., Wiedenmann B., Dignass A.U. Clinical Relevance of Transabdominal Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Inflammatory Bowel Disease of the Terminal Ileum and Large Bowel. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(4):373–382. doi: 10.1097/00054725-200407000-00008.
14. Arienti V., Campieri M., Boriani L., Gionchetti P., Califano C., Giancane S. et al. Management of Severe Ulcerative Colitis with the Help of High Resolution Ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(10):2163–2169. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8855741/>.
15. Marmo R., Rotondano G., Piscopo R., Bianco M.A., Cipolletta L. Meta-Analysis: Capsule Enteroscopy vs. Conventional Modalities in Diagnosis of Small Bowel Diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(7):595–604. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02625.x.
16. Tertychny A.S., Shifrin O.S., Pavlov P.V., Shchukina O.B., Kitsenko Yu.E. Prevention, Early Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer: A Focus on Inflammatory Bowel disease. Twenty-Third Joint Russian Gastroenterology Week. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya = Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology.* 2018;1(3):54–60. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/profilaktika_rannaya_diagnostika_i_lechenie_kolorektalnogo_raka_v_fokuse_vospalitelnye_zabolevaniya.html.
17. Kim J.C., Yu C.S., Jung H.Y., Kim H.C., Kim S.Y., Park S.K. et al. Source of Errors in the Evaluation of Early Rectal Cancer by Endoluminal Ultrasonography. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(9):1302–1309. doi: 10.1007/BF02234788.
18. Elrabat A.M., Ibraheem N.F., Maher M.M., Abozeid F.A., Abdelrahman M.A. Value of Endoscopic Ultrasound in Prediction of Dysplasia in Ulcerative Colitis. *EJIM.* 2019;31:480–486. Available at: https://link.springer.com/content/pdf/10.4103/ejim.ejim_53_19.pdf.
19. Ong E.M., Ghazi L.J., Schwartz D.A., Mortel K.J. Guidelines for Imaging of Crohn's Perianal Fistulizing Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):731–736. doi: 10.1097/MIB.00000000000000367.
20. Botti F., Losco A., Viganò C., Oreggia B., Prati M., Contessini Avesani E. Imaging Techniques and Combined Medical and Surgical Treatment of Perianal Crohn's Disease. *J Ultrasound.* 2013;18(1):19–35. doi: 10.1007/s40477-013-0042-9.
21. Bargiggia S., Maconi G., Elli M., Molteni P., Ardizzone S., Parente F. et al. Sonographic Prevalence of Liver Steatosis and Biliary Tract Stones in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Study of 511 Subjects at a Single Center. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(5):417–420. doi: 10.1097/00004836-200305000-00012.
22. Malluta É.F., Maluf-Filho F., Leite A.Z.A., Ortiz-Agostinho C.L., Nishitokukado I., Andrade A.R. et al. Pancreatic Endosonographic Findings and Clinical Correlation in Crohn's Disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e853. doi: 10.6061/clinics/2019/e853.
23. Leishner U. *Autoimmune Liver Diseases and Cross Syndrome.* Moscow: Anakharsis; 2005. 176 p. (In Russ.).
24. Grigorieva G.A., Meshalkina N.Yu., Repina I.B. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Diagnosis and Treatment of Complicated Forms. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology.* 2002;(5):34–39. (In Russ.).
25. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary Tract.* Moscow: GEOTAR-Meditsina; 1999. 864 p. (In Russ.) Available at: <http://medliter.ru/?page=get&id=010151>.
26. Olsson R., Danielsson A., Järnerot G., Lindström E., Lööf L., Rolny P. et al. Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 1991;100(5 Pt 1):1319–1323. Available at: [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(91\)70019-T/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(91)70019-T/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F).
27. Kushnir I.E. Extraintestinal Manifestations of Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Zdorov'ye Ukrainy = Health of Ukraine.* 2007;7(1):64–67. (In Russ.) Available at: <https://www.health-ua.com/article/17573-vnekishechnye-proyavleniya-hronicheskikh-vospalitelnykh-zabolevaniy-kishechni>.
28. Totolyan G.G., Prushkovskaya M.I., Sokolov A.A., Modestova E.V., Fedorov I.G., Petrenko N.V. et al. A Case of Diagnosing Cross-Over Autoimmune Liver Damage in a Patient with Ulcerative Colitis. *Lechebnoe delo = Medical Business.* 2009;(1):77–80. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-diagnostiki-perekrestnogo-autoimmunnogo-porazheniya-pecheni-u-bolnoy-nespetsificheskimi-yazvennym-kolitom>.
29. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Bobber K.M. et al. The First European Evidence-Based Consensus on Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–254. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
30. Ivashkin V.T., Bueverov A.O. *Autoimmune Liver Diseases in the Practice of a Clinician.* Moscow: M-Vesti; 2001. 102 p. (In Russ.).
31. Pazenko E.V., Raikhelson K.L., Kondrashina E.A., Karev V.E., Palgova L.K. Cancer Risk in Sclerosing Cholangitis and Inflammatory Bowel Diseases. *Klinicheskaya bol'nitsa = Clinical Hospital.* 2018;4(26):14–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36817902>.
32. Lazebnik L.B., Rybak V.S., Ilchenko L.Yu. Primary Sclerosing Cholangitis. *Consilium Medicum.* 2003;5(3):28–30. (In Russ.) Available at: http://polysal-ov.vipvrach.ru/download/Pervichnyj_sklerozirujushij_holangit.pdf.
33. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Cholestatic Liver Diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
34. European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Association for the Study of the Liver. Role of Endoscopy in Primary Sclerosing Cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol.* 2017;66(6):1265–1281. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.013.
35. Lutz H.H., Wasmuth H.E., Streetz K., Tacke F., Koch A., Luedde T. et al. Endoscopic Ultrasound as an Early Diagnostic Tool for Primary Sclerosing Cholangitis: A Prospective Pilot Study. *Endoscopy.* 2012;44(10):934–939. doi: 10.1055/s-0032-1309896.
36. Seyrig J.A., Jian R., Modigliani R., Golfain D., Florent C., Messing B., Bitoun A. Idiopathic Pancreatitis Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 1985;30(12):1121–1126. doi: 10.1007/BF01314044.
37. Haber C.J., Meltzer S.J., Present D.H., Korelitz B.I. Nature and Course of Pancreatitis Caused by 6-Mercaptopurine in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 1986;91(4):982–986. doi: 10.1016/0016-5085(86)90703-1.
38. Sturdevant R.A., Singleton J.W., Deren J.L., Law D.H., McCleery J.L. Azathioprine-Related Pancreatitis in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 1979;77(4 Pt 2):883–886. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38178/>.
39. Block M.B., Genant H.K., Kirsner J.B. Pancreatitis as an Adverse Reaction to Salicylazosulfapyridine. *N Engl J Med.* 1970;282(7):380–382. doi: 10.1056/NEJM197002122820710.
40. Corey W.A., Doebbeling B.N., Delong K.J., Britigan B.E. Metronidazole-Induced Acute Pancreatitis. *Rev Infect Dis.* 1991;13(6):1213–1215. doi: 10.1093/clinids/13.6.1215.
41. Ball W.P., Baggenstoss A.H., Bargin J.A. Pancreatic Lesions Associated with Chronic Ulcerative Colitis. *Arch Pathol (Chic).* 1950;50(3):347–358. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15433704/>.
42. Barthet M., Lesavre N., Desplats S., Panuel M., Gasmi M., Bernard J.P. et al. Frequency and Characteristics of Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Pancreatol.* 2006;6(5):464–471. doi: 10.1159/000094564.
43. Nedin D., Aleksandrova A. Pankreatit pri vúzplaitelnye chrevni zabolavaniia i nashite nabludeniiia [Pancreatitis Accompanying Inflammatory Bowel Diseases, and Our Observations]. *Khirurgiia (Sofia).* 2004;60(1):12–17. (In Bulgarian.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15704745/>.
44. Inoue H., Shiraki K., Okano H., Deguchi M., Yamanaka T., Sakai T. et al. Acute Pancreatitis in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2005;50(6):1064–1067. doi: 10.1007/s10620-005-2705-7.
45. Huang C., Lichtenstein D.R. Pancreatic and Biliary Tract Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002;12(3):535–559. doi: 10.1016/s1052-5157(02)00009-0.
46. Raimondo M., Wallace M.B. Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis by Endoscopic Ultrasound. Are We There Yet? *JOP.* 2004;5(1):1–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730117/>.
47. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Diseases of the Pancreas.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 736 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970410028.html>.
48. Okhlobystin A.V., Kucheryavyy Yu.A. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis (Draft). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(1):66–87. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19062193>.
49. Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A. *Chronic Pancreatitis and Pancreatic Steatosis.* Moscow: Litterra; 2012. 118 p. (In Russ.) Available at: <https://spbib.ru/catalog/-/books/10946153-khronicheskii-pankreatit-i-steatoz-podzheludochnyy-zhelezy>.
50. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., Smith M.D., Van der Merwe S., Watermeyer G.A., Ziad C.C. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis. *S Afr Med J.* 2010;100(12 Pt 2):845–860. doi: 10.7196/samj.4530.

51. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R. et al. Italian Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42(6 Suppl.):S381–S406. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
52. Lankisch P.G. Diagnosis of Chronic Pancreatitis. *Lancet.* 1998;351(9102):599–600. doi: 10.1016/S0140-6736(05)78589-5.
53. Kim D.H., Pickhardt P.J. Radiologic Assessment of Acute and Chronic Pancreatitis. *Surg Clin North Am.* 2007;87(6):1341–1358. doi: 10.1016/j.suc.2007.08.005.
54. Mortelé K.J., Rocha T.C., Streeter J.L., Taylor A.J. Multimodality Imaging of Pancreatic and Biliary Congenital Anomalies. *Radiographics.* 2006;26(3):715–731. doi: 10.1148/rg.26305164.
55. Badea R., Diaconu B. Contribution of Ultrasound to the Diagnosis of Chronic Pancreatitis and to Evaluating Its Main Complications. *Rom J Gastroenterol.* 2005;14(2):183–189. Available at: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2005.2.14>.
56. Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V., Digmurthy S., Saini S. Current Status of Imaging in Pancreatic Diseases. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(5):661–675. doi: 10.1097/00004728-200209000-00001.
57. Iglesias-García J., Lariño-Noia J., Lindkvist B., Domínguez-Muñoz J.E. Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Chronic Pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107(4):221–228. Available at: <http://www.grupoaran.com/mrm/Update/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=4621148&TO=RVN&Eng=1>.
58. Kahl S., Glasbrenner B., Leodolter A., Pross M., Schulz H.U., Malferttheiner P. EUS in the Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis: A Prospective Follow-Up Study. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):507–511. doi: 10.1067/mge.2002.122610.
59. Catalano M.F., Sahai A., Levy M., Romagnuolo J., Wiersma M., Brugge W. et al. EUS-Based Criteria for the Diagnosis of Chronic Pancreatitis: The Rosemont Classification. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(7):1251–1261. doi: 10.1016/j.gie.2008.07.043.
60. Wiersma M.J., Hawes R.H., Lehman G.A., Kochman M.L., Sherman S., Kopecky K.K. Prospective Evaluation of Endoscopic Ultrasonography and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients with Chronic Abdominal Pain of Suspected Pancreatic Origin. *Endoscopy.* 1993;25(9):555–564. doi: 10.1055/s-2007-1010405.
61. Lees W.R., Vallon A.G., Denyer M.E., Vahl S.P., Cotton P.B. Prospective Study of Ultrasonography in Chronic Pancreatic Disease. *Br Med J.* 1979;1(6157):162–164. doi: 10.1136/bmj.1.6157.162.
62. Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Chari S.T., Forsmark C.E., Frulloni L., Garg P. et al. International Consensus Statements on Early Chronic Pancreatitis. Recommendations from the Working Group for the International Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis in Collaboration with The International Association of Pancreatologists, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol.* 2018;18(5):516–527. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.008.
63. Issa Y., Kempeneers M.A., van Santvoort H.C., Bollen T.L., Bipat S., Boermeester M.A. Diagnostic Performance of Imaging Modalities in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(9):3820–3844. doi: 10.1007/s00330-016-4720-9.
64. Potamianos S., Koutroubakis I.E., Chatzicostas C., Rolles K., Burroughs A.K., Kouroumalis E.A. Idiopathic Fibrosing Pancreatitis and Crohn's Disease: An Interesting Association. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(9):1021–1024. doi: 10.1097/00042737-200012090-00010.
65. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology Evidence-Based Guidelines for the Diagnosis and Therapy of Chronic Pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
66. Detlefsen S., Mohr Drewes A., Vyberg M., Klöppel G. Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis by Core Needle Biopsy: Application of Six Microscopic Criteria. *Virchows Arch.* 2009;454(5):531–539. doi: 10.1007/s00428-009-0747-5.
67. Jasdanwala S., Babyatsky M. Crohn's Disease and Acute Pancreatitis. A Review of Literature. *JOP.* 2015;16(2):136–142. doi: 10.6092/1590-8577/2951.
68. Park S.H., Kim D., Ye B.D., Yang S.K., Kim J.H., Yang D.H. et al. The Characteristics of Ulcerative Colitis Associated with Autoimmune Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(6):520–525. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827fd4a2.
69. Toda N., Akahane M., Kiryu S., Matsubara Y., Yamaji Y., Okamoto M. et al. Pancreas Duct Abnormalities in Patients with Ulcerative Colitis: A Magnetic Resonance Pancreatography Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(10):903–908. doi: 10.1097/01.mib.0000183419.17563.17.
70. Heikuri B., Niemelä S., Lehtola J., Karttunen T., Lähde S. Pancreatic Duct Abnormalities and Pancreatic Function in Patients with Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(5):517–523. doi: 10.3109/00365529609006775.
71. Maconi G., Dominici R., Molteni M., Ardizzone S., Bosani M., Ferrara E. et al. Prevalence of Pancreatic Insufficiency in Inflammatory Bowel Diseases. Assessment by Fecal Elastase-1. *Dig Dis Sci.* 2008;53(1):262–70. doi: 10.1007/s10620-007-9852-y.
72. Heikuri B., Niemelä S., Lehtola J., Karttunen T.J. Elevated Pancreatic Enzymes in Inflammatory Bowel Disease Are Associated with Extensive Disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):1062–1069. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01015.x.
73. Hameed A.M., Lam V.W., Pleass H.C. Significant Elevations of Serum Lipase Not Caused by Pancreatitis: A Systematic Review. *HPB (Oxford).* 2015;17(2):99–112. doi: 10.1111/hpb.12277.
74. Fujii L.L., Levy M. EUS in the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* 2013. doi: 10.3998/panc.2013.17.
75. Dong Y., D'Onofrio M., Hocke M., Jenssen C., Potthoff A., Atkinson N. et al. Autoimmune Pancreatitis: Imaging features. *Endosc Ultrasound.* 2018;7(3):196–203. doi: 10.4103/eus.eus_23_17.

Информация об авторах:

Будзинская Анастасия Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник эндоскопического отделения, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 15; atitaeva@inbox.ru

Белоусова Елена Александровна, д.м.н., профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 15; eabelous@yandex.ru

Терещенко Сергей Григорьевич, д.м.н., руководитель эндоскопического отделения, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 15; tat43n@yandex.ru

Ахмедова Эльвира Физулиевна, аспирант отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 9; elvira@ahmadova.com

Information about the authors:

Anastasia A. Budzinskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Endoscopy Department, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 15, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; atitaeva@inbox.ru

Elena A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 15, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; eabelous@yandex.ru

Sergey G. Tereshchenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Endoscopy Department, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 15, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; tat43n@yandex.ru

Elvira F. Akhmedova, Postgraduate Student, Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 9, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; elvira@ahmadova.com