



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

# медицинский совет 2021 | № 15

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:**

**Ответственный за выпуск:** Ксения Кириллова

**Ведущие редакторы:** Людмила Головина,  
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко,  
Наталья Шпынина

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Сергей Палилов, Янина  
Шаповалова, Светлана Шведова

**Отдел продвижения и распространения:**

Марина Ткачева  
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»:**

<https://remedium.ru>

**Сайт журнала:** <https://www.med-sovet.pro>  
Издание зарегистрировано в Федеральной  
службе по надзору в сфере массовых  
коммуникаций, связи и охраны культурного  
наследия.

Свидетельство о регистрации  
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Прессы России –  
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –  
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых  
научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы  
не обязательно отражают точку зрения редакции.  
Воспроизведение материалов допускается  
в соответствии с лицензией Creative Commons  
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-  
жание рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»

Адрес: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 сентября 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 путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям 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 Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются 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:**



научная электронная  
библиотека



Google



Dimensions



Scionet



DOAJ



Russian Science  
Citation Index



**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 Юрьевна		
№8	Дерматология/косметология	31.05.2021
Гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна		
№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. Абдеев 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:**  
REMEDIUM GROUP LLC

**Editor in Chief:**

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

**Editorial office:**

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

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

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Sergey Pililov, Yanina Shapovalova,  
Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:**

Marina Tkacheva,  
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:**

<https://remedium.ru>

**Website of the journal:**

<https://www.med-sovet.pro>

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

Certificate of Registration of Print Media  
No.ФС77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription  
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription  
index 115802

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. Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND). The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house "Graphica" Ltd.: 5, Novolesnaya St.,  
Moscow.

The Issue was sent to the printer on September 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 (Meditinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine. The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia. The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

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



**List of thematic issues of the journal**

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

## Главный редактор журнала:

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

## Главный редактор номера:

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

## Редакционный совет:

**Авеев 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)

**Амараян 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)

**Белоусова Е.А.**, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира (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)

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

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

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

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

**Демидова Т.Ю.**, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (эндокринология)

**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; Республикаинский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (педиатрия, гастроэнтерология)

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

**Колачек Саня (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja)**, больница Загреба (Загреб, Хорватия) (педиатрия, гастроэнтерология)

**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) (нейрология)

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

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

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

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

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

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

**Мкртычян 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) (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)

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

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

**Свищушкин 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)

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

**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)

**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 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:**

**Oleg N. Minushkin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (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 Reumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)  
**G.G. Amaryan**, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)  
**D.N. Andreev**, Cand. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)  
**E.A. Belousova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsy (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*)  
**AA. Vizel**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)  
**A.A. Vjalkova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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. Gnutayev**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)  
**T.Yu. Demidova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)  
**O.V. Dolya**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)  
**O.V. Zhukova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)  
**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*)  
**S. Kolacek (Kolaček, Sanja)**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)  
**I.A. Koroleva**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)  
**I.M. Korsunskaya**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)  
**A.I. Kryukov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sverzhevskiy 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*)  
**I.V. Maev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)  
**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, Veltishev 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.), 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*)  
**IV. Salukhov**, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)  
**F. Savino**, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)  
**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*)  
**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*)  
**E.V. Shlyakhto**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director 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. Sushkov**, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)  
**T.E. Taranushenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-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*)  
**N.V. Frigo**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)  
**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*)  
**I.S. Yavelov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

## Содержание

### Новости. Открытия и события ..... 8

### Оригинальные статьи

Минушкин О.Н.

Рациональная фармакотерапия в современной гастроэнтерологии ..... 13

Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А.

Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести пролонгированным месалазином в реальной клинической практике ..... 20

### Заболевания пищевода и желудка

Бакулина Н.В., Оганезова И.А., Топалова Ю.Г., Бакулин И.Г.  
Гастрит и диспепсия: два имени одной проблемы?  
Отношение преобладающих симптомов к синдромальной характеристике пациента с заболеваниями верхних отделов ЖКТ: результаты опроса врачей-терапевтов ..... 30

Скворцов В.В., Заклякова Л.В., Левитан Б.Н.,  
Болгова М.Ю., Закляков И.К., Голиева Э.А.  
Современные подходы в фармакотерапии хронического гастрита ..... 40

Анготоева И.Б., Айларов А.К., Косяков С.Я.,  
Лоранская И.Д., Румянцева Е.Е.  
Диагностика ларингофарингеального рефлюкса: обзор ..... 48

### Заболевания поджелудочной железы

Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А.,  
Котлякова Ю.В., Добровольская Л.Е.,  
Стародубцев А.К., Комиссаренко И.А.,  
Сереброва С.Ю.  
Клинико-фармакологические подходы к лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите ..... 58

### Заболевания печени и билиарной системы

Буеверов А.О.  
Гепатобилиарный континуум: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь... Что еще? ..... 68

Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В.,  
Каспарова И.Э.  
Генетические предикторы и патофизиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени ..... 78

Буеверов А.О., Богомолов П.О., Нечаева О.А., Зилов А.В.  
Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени ..... 88

Минушкин О.Н.

Постхолецистэктомный синдром, динамика представлений, диагностика, лечение ..... 97

Маевская М.В.

Печеночная энцефалопатия: вопросы, актуальные для клинической практики ..... 104

Трухан Д.И., Давыдов Е.Л.

Лекарственные поражения печени: возможности полионного сукцинат-метионинового комплекса во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ..... 110

Маев И.В., Бордин Д.С., Ильчишина Т.А., КучерявыЙ Ю.А.  
Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей ..... 122

### Заболевания кишечника

Шульпекова Ю.О., Русяев В.Ю.

Пробиотики для повседневного приема: польза и обдуманное применение ..... 136

Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А.,  
Ли И.А., Подольская Д.В., Шкурко Т.В., Нанаева Б.А.,  
Александров Т.Л., Баранова Т.А., Тишаева И.А.,  
Звяглова М.Ю., Парфёнов А.И.  
Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите средней и тяжелой степени в реальной клинической практике: три года наблюдения ..... 144

### Функциональные заболевания ЖКТ

Цуканов В.В., Васютин А.В., Онучина Е.В.,  
Петрунько И.Л., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л.

Распространенность и факторы риска синдрома раздраженного кишечника в Иркутске ..... 152

Ших Е.В., Рыкова С.М., Ших Н.В.

Клинико-фармакологические аспекты выбора фитокомпонентов для регуляции работы желудочно-кишечного тракта ..... 158

Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лишук Н.Б.

Хронический гастрит и функциональная диспепсия. Единство и борьба двух противоположностей ..... 164

### Практика

Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Безрукавникова Л.М.,  
Коляскина М.М., Коростелева М.М.,  
Исматуллаева С.С., Ханферьян Р.А.

Диетические лечебно-профилактические продукты питания в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* ..... 176

## Content

### News, discoveries and events ..... 8

### Original articles

#### Minushkin O.N.

Rational pharmacotherapy in modern gastroenterology ..... 13

#### Knyazev O.V., Kagranova A.V., Lishchinskaya A.A.

Effectiveness of treatment of moderate ulcerative colitis with prolonged mesalazine in real clinical practice ..... 20

### Diseases of the esophagus and stomach

#### Bakulina N.V., Oganesova I.A., Topalova Yu.G., Bakulin I.G.

Gastritis and dyspepsia: 2 names of one problem?  
Relations between predominant symptom and syndromal characteristics of upper GI disorders:  
results of a survey of physicians ..... 30

#### Skvortsov V.V., Zaklyakova L.V., Levitan B.N.,

#### Bolgova M.Yu., Zaklyakov I.K., Golieva E.A.

Modern approaches to pharmacotherapy of chronic gastritis ..... 40

#### Angotoeva I.B., Aylarov A.K., Kosyakov S.Ya.,

#### Loranskaya I.D., Rumyantseva E.E.

Laryngopharyngeal reflux diagnostics: review article ..... 48

### Diseases of the pancreas

#### Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskiy A.A., Kotlyachkova Y.V., Dobrovolskaya L.E., Starodubtsev A.K., Komissarenko I.A., Serebrova S.Y.

Clinical and pharmacological approaches to the management of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis ..... 58

### Liver diseases

#### Bueverov A.O.

Hepatobiliary continuum: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis ... what else? ..... 68

#### Smirnova O.V., Moskalenko O.L., Kasparov E.V., Kasparova I.E.

Genetic predictors and pathophysiological features of non-alcoholic fat liver disease ..... 78

#### Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Nechayeva O.A., Zilov A.V.

Cause-and-effect relationship between thyroid and liver diseases ..... 88

#### Minushkin O.N.

Postcholecystectomy syndrome, dynamics of ideas, diagnostics, treatment ..... 97

#### Maevskaia M.V.

Hepatic encephalopathy: issues relevant to clinical practice ..... 104

#### Trukhan D.I., Davydov E.L.

Liver drug damage: possibilities of polyionic succinate-methioninic complex during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19) ..... 110

#### Maev I.V., Bordin D.S., Ilchishina T.A.,

#### Kucheryavyy Yu.A.

The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases ..... 122

### Bowel disease

#### Shulpekova Yu.O., Rusyaev V.Yu.

Daily probiotics: benefits and reasonable application ..... 136

#### Knyazev O.V., Kagranova A.V., Lishchinskaya A.A.,

#### Li I.A., Podolskaya D.V., Shkurko T.V., Nanaeva B.A.,

#### Aleksandrov T.L., Baranova T.A., Tishaeva I.A.,

#### Zvyaglova M.Yu., Parfenov A.I.

Efficacy and safety of tofacitinib in moderate and severe ulcerative colitis in real clinical practice: three years of observation ..... 144

### Functional gastrointestinal diseases

#### Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Onuchina E.V.,

#### Petrunko I.L., Kasparov E.V., Tonkikh J.L.

Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Irkutsk ..... 152

#### Shikh E.V., Rykova S.M., Shikh N.V.

Clinical-pharmacological aspects of the choice of phytocomponents for the regulation of the gastrointestinal function ..... 158

#### Bakulina N., Tikhonov S., Lishchuk N.

Chronic gastritis and functional dyspepsia.

Unity and struggle of two opposites ..... 164

### Practice

#### Pilat T.L., Kuzmina L.P., Bezrukavnikova L.M.,

#### Kolyaskina M.M., Korosteleva M.M.,

#### Ismatullaeva S.S., Khanferyan R.A.

Dietary therapeutic and preventive food products in complex therapy of gastrointestinal tract diseases associated with Helicobacter pylori ..... 176

# Рациональная фармакотерапия в современной гастроэнтерологии

О.Н. Минушкин, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, [oleg.minushkin@bk.ru](mailto:oleg.minushkin@bk.ru)

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

## Резюме

**Введение.** Современная гастроэнтерология характеризуется сочетанным (коморбидным) характером заболеваний. В лечении это способствует полипрагмазии, увеличивает осложнения (лекарственные поражения, аллергические реакции, обострение заболеваний других органов и систем) и, что немаловажно, удорожает фармакотерапию.

**Цель.** Сравнить два варианта фармакотерапии пациентов с желчнокаменной болезнью в стадии билиарного сладжа и пациентов с сочетанием билиарного сладжа и синдромом раздраженного кишечника.

**Материалы и методы.** В работе на опыте лечения 170 больных рассмотрены два варианта фармакотерапии, которые вполне могут оказаться рациональными во всех отношениях. Первый вариант – монотерапия, направленная на один из компонентов, формирующих сложный патогенетический симптомокомплекс. Основой, позволяющей предложить этот вариант лечения, явилась биологическая концепция регуляторного каскада. Второй вариант – пошаговая (ступенчатая) терапия с выбором базового препарата для первого шага. Оценка эффективности и рациональная коррекция для второго шага лечения и последующих – при необходимости.

**Результаты.** При монотерапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) на фоне восстановления моторики у пациентов был купирован или уменьшился билиарный сладж. У больных с билиарным сладжем и синдромом раздраженного кишечника с помощью комплексной терапии (УДХК и мебеверином) общий эффект лечения (по нозологии) составил 84 и 87,8% соответственно.

**Выводы.** Оба варианта фармакотерапии на сегодняшний день являются рациональными: первый требует дальнейшего изучения, второй – активного использования. Оба пути исключают полипрагмазию и другие неблагоприятные последствия.

**Ключевые слова:** гастроэнтерология, билиарный сладж, синдром раздраженного кишечника, коморбидная патология, регуляторный каскад, лечение

**Для цитирования:** Минушкин О.Н. Рациональная фармакотерапия в современной гастроэнтерологии. *Медицинский совет*. 2021;(15):13–18. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18>.

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

# Rational pharmacotherapy in modern gastroenterology

Олег Н. Минушкин, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, [oleg.minushkin@bk.ru](mailto:oleg.minushkin@bk.ru)

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St, Moscow, 121359, Russia

## Abstract

**Introduction.** Modern gastroenterology is characterized by the combined (comorbid) nature of the diseases. In treatment, this promotes polypharmacy and increases complications (drug lesions, allergic reactions, exacerbation of diseases of other organs and systems), and, importantly, increases the cost of pharmacotherapy.

**Aim.** To compare two pharmacotherapy options for patients with gallstone disease at the stage of biliary sludge and patients with biliary sludge combined with irritable bowel syndrome.

**Materials and methods.** In the work, based on the experience of treating 170 patients, two options for pharmacotherapy are considered, which may well turn out to be rational in all respects. Option 1 - monotherapy aimed at one of the components that form a complex pathogenetic symptom complex. The basis for offering this treatment option is the biological concept of the "regulatory cascade". Option 2 – "stepwise" (stepwise) therapy with the choice of the "base" drug for the first step. Evaluation of the effectiveness and rational correction for the second step of treatment and subsequent ones – if necessary.

**Results.** The biliary sludge was eliminated or reduced in patients who received the UDCA monotherapy against the background of recovery of gastrointestinal motility. The overall treatment effect (for each nosology) in patients with biliary sludge and irritable bowel syndrome using the complex therapy (UDCA and mebeverin) was 84 and 87.8% respectively.

**Conclusions.** Both options are rational today: 1<sup>st</sup> requires further study; 2<sup>nd</sup> – active use. Both options exclude polypharmacy and other adverse effects.

**Key words:** gastroenterology, biliary sludge, irritable bowel syndrome, comorbid pathology, regulatory cascade, treatment

**For citation:** Minushkin O.N. Rational pharmacotherapy in modern gastroenterology. *Медицинский совет* = *Medical Council*. 2021;(15):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18>.

**Conflict of interest:** author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Современная гастроэнтерология включает как органическую, так и функциональную патологию. Особый интерес представляют функциональные расстройства, и связано это в значительной мере с тем, что расстройство функции – это ранние проявления болезни, оставляющие надежду на выздоровление. А выздоровление – это цель и смысл клинической медицины.

Функциональные расстройства органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относят к наиболее распространенным заболеваниям. Так, согласно данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональные расстройства ЖКТ встречаются у 30% взрослого населения [1–3] и признаны наиболее частой причиной абдоминального болевого синдрома. В Римских критериях IV пересмотра дается следующее определение функциональных расстройств ЖКТ: «Функциональные расстройства являются собой нарушение кишечно-мозгового взаимодействия. Желудочно-кишечные симптомы, составляющие основу функциональных расстройств, включают: нарушение моторики, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение функций слизистой кишечника, изменение микрофлоры кишечника и нарушение работы ЦНС. Перечисленные симптомы связаны между собой и представлены в патологических синдромах в любых сочетаниях». Кроме настоящего определения, предложена на рассмотрение и новая классификация, основанная на анатомических регионах и возрастных аспектах [4]. Определение и классификация неоднократно обсуждены на съездах и российских конференциях и приняты гастроэнтерологическим сообществом. Какие положения, принятые на сегодняшний день, определяют диагностическую и лечебную тактику? Таких положений три:

**I. Первое положение:** синдром перекреста (overlap syndrom – OS), который для органической патологии был принят в 2012 г., а для функциональной – в 2016 г. в Римских критериях IV пересмотра.

Синдром перекреста определяется как сочетание заболеваний одного или нескольких органов, объединенных общими механизмами патогенеза (доказанными или предполагаемыми). Вторым компонентом синдрома перекреста является положение, согласно которому применение патогенетического средства в разной степени способно повлиять на течение всех заболеваний перекреста.

Следует учитывать также, что OS формируется либо монопатогенетическими, либо различными сочетанными механизмами. Это важно, так как при первом варианте развития эффективен один препарат, а при втором – либо один препарат с комбинированным механизмом действия, либо несколько препаратов [4].

**II. Второе положение:** патология ЖКТ характеризуется коморбидностью.

Коморбидность – сочетание у одного больного двух и более заболеваний (органических или функциональных), этиологически связанных между собой или совпадающих по времени развития вне зависимости от активности каждого из них.

В отношении коморбидных заболеваний выделяют *причины и факторы риска*. Причины делятся на *внутренние и внешние*. Из внутренних следует отметить генетическую предрасположенность, сходный этиопатогенез, роль одной болезни как фактор риска другой, единые инволюционные изменения в органах и тканях. Из внешних причин следует выделить образ жизни, состояние экологии, единый антигенный состав микробиома. Из *факторов риска* важное значение имеют возраст, предшествующая и сопутствующая патология, пол (женщины более склонны к коморбидности).

Все это важные, иногда решающие (реализующие) компоненты коморбидности.

**III. Третье положение** рассматривает принципы лечения заболеваний ЖКТ.

Последние 4–5 лет в связи с выдвинутой биологами концепцией регуляторного каскада начинают пересматриваться основные принципы лечения, так как согласно этой концепции лекарственное воздействие на один фактор распространяет свое влияние на весь регуляторный каскад, имея в конечном счете нормализацию всего патологического симптомокомплекса. Схематически эта концепция представлена на рис. 1.

## Диагностика

Диагностика всегда начинается с установления клинического симптомокомплекса, и, несмотря на то что клиника может быть стертым, малосимптомной, выделение тех или иных эквивалентов важно, так как это позволяет определить зону повреждения и сформулировать наиболее рациональную программу исследований. Так, выделение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса приглашает к изучению пищевода; симптомы гастропатии – к поражению желудка и двенадцатиперстной кишки; гипопротеинемия и нарушение электролитного баланса – к патологии тонкой кишки; расстройства стула, метеоризм – к патологии толстой кишки. Инструментально-лабораторные исследования подтверждают (отрицают) предполагаемую патологию, устанавливают ее активность и распространенность. Так как важное значение в оценке патологии ЖКТ имеет состояние цитопротекции, то и она должна быть оценена. Выбор комплекса лечения определяет интенсивность, продолжительность и необходимость поддерживающей терапии.

Таким образом, следует признать, что современная патология ЖКТ (органическая и функциональная) формируется по принципам коморбидности и синдрома перекреста. Это заметно затрудняет клиническую практику и осложняет процесс диагностики и лечения. На сегодняшний день альтернативы этим подходам нет. Наиболее реальной, ограничивающей лекарственную терапию и сводящей ее к необходимому и достаточному уровню, является концепция регуляторного каскада, которая начала активно внедряться в практику и которой посвящена настоящая работа.

Рисунок 1. Вариант лечения с воздействием на один из компонентов, формирующих патологический симптомокомплекс  
 Figure 1. A treatment option to effect one of the components that form the pathological symptom complex



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ (ЧАСТЬ I)

**Первой задачей** лечения, которую мы бы хотели обсудить на основе собственного материала, явилась задача использования препарата, влияющего на одно из проявлений комбинированного симптомокомплекса, и оценки влияния на все его составляющие. Нами была избрана модель желчнокаменной болезни (ЖКБ) в стадии билиарного сладжа (БС). Изучено 110 больных: 1-й тип БС – 40 больных, 2-й – 40, 3-й – 30. Мужчин – 38, женщин – 72. Средний возраст –  $54,6 \pm 2,4$  года. Все больные по получаемому лечению были разделены на 2 группы. 1-я группа – 50 больных, которые получали отечественный препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Эксхол) в суточной дозе 15 мг/кг массы тела [5]. 2-я группа – 60 больных (две подгруппы: 1-я подгруппа, 30 больных, имели нормальную толщину стенки желчного пузыря (ЖП); 2-я подгруппа, 30 больных, – утолщенную стенку ЖП) в качестве лечебного препарата получали гимекромон (Одестон) в суточной дозе 600 мг (исходно); если в течение недели эффект не достигался, доза препарата увеличивалась до 1200 мг в сутки [6].

У изучаемых больных, кроме базисных симптомов, формирующих билиарный симптомокомплекс, фиксировались симптомы дисфункциональных расстройств (желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ (ЧАСТЬ I)

Результаты лечения больных 1-й группы представлены на рис. 2.

Представленные данные демонстрируют влияние лечения на основной компонент заболевания – БС. При этом видно, что добиться полного купирования удалось у 64% больных, и еще у 16% фиксировалось уменьшение БС на 50%, а у 20% он сохранялся полностью. Таким обра-

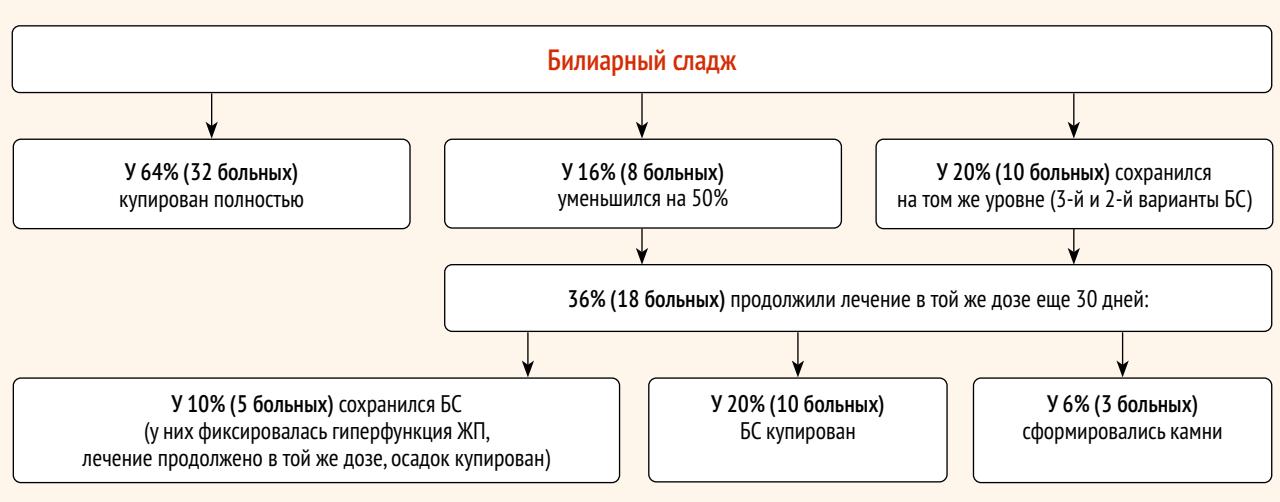
зом, за указанный срок эффективность составила 80%; 36% больных нуждались в продолжении лечения. Лечение было продолжено еще в течение месяца, при этом у 30% БС был купирован, а у 6% (двоих больных) сформировались камни. Эти больные были оперированы, при этом ядро камня составил билирубин. Большая часть клинических проявлений носила ассоциированный характер (была сформирована расстройством моторики: желудок, duodenum, толстая кишка) и была купирована в течение первых 7–10 дней лечения.

Боли и горечь сохранялись дольше, так как зависели от динамики БС. Заключая эту часть исследования, мы отметили эффективность одного препарата (Эксхол) в отношении всего симптомокомплекса, имеющего разный патогенез формирования конкретных симптомов.

**Вторая часть** исследования состояла в том, что группа из 60 больных, страдавших ЖКБ (в стадии БС), получала лечение селективным спазмолитиком – гимекромоном (Одестоном) в суточной дозе 600–1200 мг. Особенность исследования заключалась в том, что БС ЖП формировался за счет нарушения компонентов желчи (холестерин – билирубин – желчные кислоты), расстройства моторики ЖП и сфинктера Одди, нарушением градиента давления (билиарные протоки – внутрикишечное давление). Объектом воздействия была расстроенная моторика, а препаратом – селективный спазмолитик, работающий на уровне желчных путей и сфинктеров ЖП и Одди.

Восстановление моторики у больных с нормальной толщиной стенки ЖП фиксировалось в течение 7–10 дней, у больных с утолщенной стенкой – в течение 14–16 дней. Это привело к купированию клинической симптоматики (основной и ассоциированной, в т. ч. и той, которая формировалась за счет нарушения моторики толстой кишки). На фоне восстановления моторики (желчные пути и сфинктеры) БС был купирован у больных 1-й подгруппы и уменьшился у больных 2-й подгруппы (у больных

Рисунок 2. Результаты лечения больных 1-й группы  
 Figure 2. Response to the treatment in Group 1 patients



с утолщенной стенкой ЖП, что потребовало более продолжительного лечения).

На основании проведенного исследования можно констатировать, что современная патология ЖКТ (функциональная и органическая) носит коморбидный характер, при этом в лечении возможно использовать препарат, влияющий на одну из компонент патологического симптомокомплекса. Мы рассмотрели это на модели ЖКБ. Воздействие оказывали на одну из компонент патологического симптомокомплекса: 1 – на нарушенное равновесие составляющих желчи – УДХК (Эксхол), 2 – на нарушенную моторику – гимекромон. При этом общий эффект лечения был аналогичным:

- купирование БС,
- восстановление моторики,
- купирование клинической симптоматики.

Это важно, потому что лечение сложной (многокомпонентной) патологии может быть сведено к использованию препарата, влияющего на одну из составляющих регуляторного каскада (что исключает полипрагмазию и уменьшает осложнения).

Можно ли все современные принципы лечения свести к этому положению? Мы думаем, что нет. Так как развитие коморбидной патологии может совпасть по времени развития, но иметь разные патогенетические механизмы развития, и тогда лечение будет требовать либо использования препарата с комбинированным механизмом действия, либо комбинации препаратов. Такой принцип пошагового комбинированного лечения в настоящее время сохраняет свое значение в полном объеме.

Настоящее положение явились *второй задачей*, которую мы бы хотели обсудить на основании результатов собственного исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ (ЧАСТЬ II)

Материалом к изучению послужили данные одной из поликлиник, пациенты которой проходили ежегодное профилактическое обследование, включающее изучение

жалоб и уточнение данных анамнеза; ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенологическое исследование, по показаниям – денситометрию желчи; биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин, билирубин, С-реактивный белок (СРБ)); общий анализ крови в динамике, СИБР (синдром избыточного бактериального роста, водородный тест).

Обследовано 989 пациентов (521 мужчина, 468 женщин). БС установлен у 208 (ж – 115, м – 83, соотношение 1,2 : 1, средний возраст –  $49,1 \pm 1,1$  лет) чел. Распространенность БС составила 9,1% [7]. У 28,9% больных БС сочеталась с кишечными расстройствами, которые квалифицировались как синдром раздраженного кишечника (СРК): 24 – запоры, 21 – диарея, 15 – смешанный вариант. Это сочетание дало нам основание рассмотреть клиническую ситуацию как сочетанный (коморбидный) вариант болезни и на примере этой сложной группы больных оценить лечение.

Для настоящего анализа было отобрано 60 больных, страдавших сочетанием ЖКБ в стадии БС и СРК. Популяция включала больных с БС 1-го типа – 19 больных, 2-го – 31, 3-го – 10; СРК с запором – 30 (50%) больных, с диареей – 21 (33,0%), со смешанным вариантом – 9 (13,4%) больных; СИБР зафиксирован у 43% больных.

В лечении использованы отечественные препараты Эксхол (рис. 3) и Спарекс – миотропный спазмолитик – российский препарат с технологией матричного высвобождения лекарственного вещества, что дает возможность поддерживать лечебную дозу в течение 12 ч, обеспечивая частоту приема 2 раза в сутки. Препарат Спарекс сертифицирован по стандарту GMP, награжден премией «Приоритет-2018» за уникальные технологии импортозамещения<sup>1</sup>.

Лечение протокольное (пошаговое) с продолжительностью шага 4 нед. и оценкой эффективности по симптомам. Начиная со 2-го шага терапия носила комбиниро-

<sup>1</sup>Приоритет-2018: национальная премия в области передовых технологий. ЗАО «Канонфарма продакшн». Режим доступа: [https://prioritetaward.ru/participants/participant\\_165.html](https://prioritetaward.ru/participants/participant_165.html).

ванный характер. Каждый шаг сопровождался регулярным приемом пищи каждые 3–4 ч. Доза Эксхола составляла 15 мг/кг массы тела в сутки, Спарекса – 200 мг 2 раза в сутки 4 недели. Введение других препаратов определялось клинической необходимостью.

Актуальность проблемы лечения коморбидных заболеваний заключается в том, что количество госпитализаций, смертей, затрат на лечение неуклонно растет, а успехи лечения существенно не влияют на саму проблему [8]. Этим отчасти и объясняет избранный нами вариант лечения. Почему выбрано сочетание билиарной патологии и патологии толстой кишки? Потому что есть отличительная особенность колопатии: это увеличение проницаемости эпителиальных контактов, что ведет к транслокации флоры, развитию малого воспаления, а так как кишечник формирует градиент давления, обеспечивающий пассаж желчи, то избранное сочетание становится понятным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ (ЧАСТЬ II)

Шаг 1–4-недельное лечение препаратом УДХК Эксхолом. Алгоритм лечения больных с коморбидной патологией.

Шаг I. Результаты лечения Эксхолом.

а) Билиарный сладж:

- у 30% купирован полностью;
- у 20% уменьшился на 50%;
- у 50% больных сохранился в прежнем объеме.

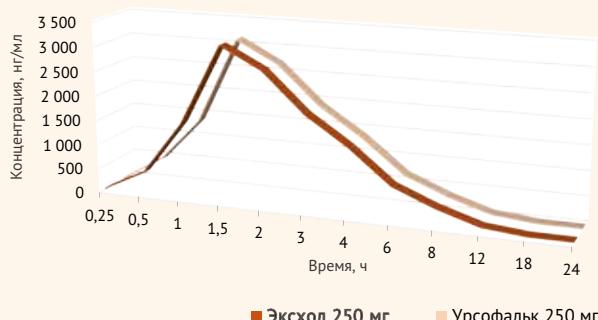
б) Синдром раздраженного кишечника:

- общая эффективность составила 50% (запор – 10%, диарея – 30%, смешанный вариант – 10%);
- это касается основных проявлений – частота и форма стула, боль; метеоризм сохранился у большей части больных.

■ **Рисунок 3.** Препарат Эксхол: биоэквивалентность с референтным препаратом, содержащим урсодезоксихолевую кислоту

■ **Figure 3.** Exhol: bioequivalence with the reference drug containing ursodeoxycholic acid

Усредненная концентрация урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови (нг/мл) при приеме внутрь капсул препарата Эксхол 250 мг и капсул референтного препарата, содержащего УДХК, 250 мг<sup>2</sup>



<sup>2</sup> Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Эксхол (Урсодехол) (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Урсофальк (Dr. Falk, Германия), 2008 г.

Шаг II. К лечению Эксхолом (у больных с купированием БС доза была уменьшена до 5 мг/кг, у больных с сохраненным БС доза сохранялась 15 мг/кг) был добавлен Спарекс в суточной дозе 400 мг – по 200 мг 2 раза в день.

Шаг III. Оценка предыдущего лечения (шага II), формирование оставшихся групп больных и их лечение.

а) Билиарный сладж:

- общая эффективность лечения составила 84%;
- у 3 больных (4,8%) сформировались камни ЖП;
- у 12,2% (8 больных) сохранился БС (по данным денситометрии – билирубиновый) [9].

б) Синдром раздраженного кишечника:

- общая эффективность лечения составила 87,8%;
- сохранились клинические признаки СРК у 12,54% больных (преимущественно смешанный вариант);
- при рассмотрении патогенетических звеньев было установлено, что у 6 больных поддерживал течение СРК синдром избыточного бактериального роста и у 2 – воспаление (по данным СРБ > 5–6 норм).

## Лечебные действия:

■ Больные с установленными камнями ЖП были оперированы (холецистэктомия).

■ У больных с сохранившимся БС установлена их природа, характер билирубиновый; осуществлен поиск причин гемолиза, проведена консультация гематолога; совместное ведение гастроэнтерологом и гематологом.

■ СРК:

- Больные с СИБР санированы с использованием альфа-нормикса; контроль за состоянием кишечной флоры и ее коррекция.
- Больным с признаками воспаления назначен и проведен курс лечения цитопротекторами (ребагит 1 табл. (100 мг) 3 раза; курс лечения составил 3 нед). Признаки воспаления и СРК были купированы.

## Выводы по части II

Лечение больных с коморбидной патологией, отличающейся патогенезом по компонентам, составляющим сочетанный характер заболеваний, требует комплексной терапии. Для исследования мы наблюдали больных с сочетанием БС и СРК. Лечение проводилось отечественными препаратами – УДХК Эксхолом и пролонгированным спазмолитиком Спарексом. Алгоритм лечения носил пошаговый характер с оценкой эффекта каждого шага и коррекцией лечения в следующем разделе (шаг I, II, III). Общий эффект лечения (по нозологиям) составил 84 и 87,8%. В дальнейшем больные подлежат диспансерному наблюдению, принципы которого достаточно хорошо разработаны.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В вводной части настоящей работы рассмотрены общие вопросы современной гастроэнтерологической патологии, как органической, так и функциональной; обобщены последние рекомендации, касающиеся функциональных расстройств и предложенной классифика-

ции. В этом свете рассмотрены рациональные фармакотерапевтические подходы:

1) Используя положение о регуляторном каскаде, рассмотрена возможность эффекта одного препарата на весь патологический симптомокомплекс. Такая возможность продемонстрирована лечением 110 больных, которые были разделены на 2 группы, каждая из которых получала препарат, влияющий на одни из симптомов патологического симптомокомплекса. Это позволяет надеяться на внедрение такой тактики в практику, для чего необходимо расширить работы, подтверждающие это положение.

2) Лечение коморбидных заболеваний с разным патогенезом с использованием пошагового алгоритма лечения с оценкой предыдущего шага. Настоящее положение продемонстрировано на модели сочетанной патологии: БС и СРК (в исследовании участвовало 60 больных). Этот вариант лечения хорошо апробирован и в ближайшие годы сохранит свое значение.

Таким образом, мы пришли к следующим **выводам**:

- Современная рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических больных может быть сведена к двум вариантам.
- Первый вариант: один препарат на сложный многокомпонентный патологический симптомокомплекс.
- Второй вариант: у больных с коморбидной патологией – пошаговая комбинированная терапия с оценкой каждого шага лечения и коррекцией следующего в зависимости от эффективности предыдущего.
- Первый вариант лечения требует дальнейшей клинической апробации и при подтверждении эффективности – активного внедрения в практику. Второй вариант для коморбидной патологии остается ведущим (без видимой альтернативы).



Поступила / Received 15.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 30.07.2021

Принята в печать / Accepted 02.08.2021

### Список литературы

- Маев И.В., Бордин Д.С., Ерёмина Е.Ю., Ильчишина Т.А., Каибышева В.О., Осипенко М.Ф. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(10):68–73. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1064>.
- Самсонов А.А., Семенова А.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Лобанова Е.Г., Кузнецова Е.И. Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Состояние вопроса на сегодняшний день. *Фарматека*. 2018;(2):13–17. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.13-17>.
- Ивашкин В.Т., Полуквтова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили 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. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/68>.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
- Масловский Л.В. Вопросы диагностики и лечения билиарного сладжа. В: Минушкин О.Н. (ред.) *Заболевания желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение: материалы научно-практической конференции. Москва, 26 мая 2021 г.* М.; 2021. С. 23–27.
- Минушкин О.Н. Желчнокаменная болезнь в стадии сладжа. Лечебные подходы. В: Минушкин О.Н. (ред.) *Заболевания желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение: материалы научно-практической конференции. Москва, 26 мая 2021 г.* М.; 2021. С. 38–49.
- Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска, формирование, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский алфавит*. 2017;2(19):5–8. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/viewFile/222/222>.
- Singh G., Triadafilopoulos G. Appropriate Choice of Proton Pump Inhibitor Therapy in the Prevention and Management of NSAID-Related Gastrointestinal Damage. *Int J Clin Pract*. 2005;59(10):1210–1217. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00660.x>.
- Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В., Васильченко С.А., Гурова Н.Ю. Билиарный сладж, диагностика и лечение в условиях поликлиники. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(9):14–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440309>.

### References

- Маев И.В., Бордин Д.С., Ерёмина Е.Ю., Ильчишина Т.А., Каибышева В.О., Осипенко М.Ф. и др. Irritable Bowel Syndrome. Modern Aspects of Epidemiology, Pathogenesis And Treatment (A Review). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(10):68–73. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1064>.
- Самсонов А.А., Семенова А.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Лобанова Е.Г., Кузнецова Е.И. Overlap Syndrome of Functional Dispepsia and Irritable Bowel Syndrome: Up-to-Date State of the Problem. *Фарматека*. 2018;(2):13–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.13-17>.
- Ивашкин В.Т., Полуквтова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Efficacy of Drugs Most Commonly Prescribed at Functional Gastrointestinal Diseases (Functional Dyspepsia Syndrome and Irritable Bowel Syndrome) Observational Study Results. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):14–23. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/68>.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
- Maslovsky L.V. Diagnostics and Treatment of Biliary Sludge. In: Minushkin O.N. (ed.) *Diseases of the Gastrointestinal Tract: Diagnosis and Treatment: Materials of the Scientific and Practical Conference. Moscow, May 26, 2021*. Moscow; 2021, pp. 23–27. (In Russ.).
- Minushkin O.N. Gallstone Disease in the Sludge Stage. Therapeutic Approaches. In: Minushkin O.N. (ed.) *Diseases of the Gastrointestinal Tract: Diagnosis and Treatment: Materials of the Scientific and Practical Conference. Moscow, May 26, 2021*. Moscow; 2021. pp. 38–49. (In Russ.).
- Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhonyova E.V. Biliary sludge. Epidemiology, Risk Factors, Formation, Diagnosis, Treatment Approaches. *Meditinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2017;2(19):5–8. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/viewFile/222/222>.
- Singh G., Triadafilopoulos G. Appropriate Choice of Proton Pump Inhibitor Therapy in the Prevention and Management of NSAID-Related Gastrointestinal Damage. *Int J Clin Pract*. 2005;59(10):1210–1217 <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00660.x>.
- Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhonyova E.V., Vasilchenko S.A., Gurova N.Yu. Biliary Sludge: Diagnosis and Treatment at an Outpatients Clinic. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;(9):14–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440309>.

### Информация об авторе:

**Минушкин Олег Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; [oleg.minushkin@bk.ru](mailto:oleg.minushkin@bk.ru)

### Information about the author:

**Oleg N. Minushkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; [oleg.minushkin@bk.ru](mailto:oleg.minushkin@bk.ru)

# Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите средней и тяжелой степени в реальной клинической практике: три года наблюдения

О.В. Князев<sup>1,2,3✉</sup>, oleg7@bk.ru, А.В. Каграманова<sup>1</sup>, А.А. Лищинская<sup>1</sup>, И.А. Ли<sup>1</sup>, Д.В. Подольская<sup>2</sup>, Т.В. Шкурко<sup>2,3</sup>, Б.А. Нанаева<sup>2</sup>, Т.Л. Александров<sup>2</sup>, Т.А. Баранова<sup>2</sup>, И.А. Тишаева<sup>2</sup>, М.Ю. Звяглова<sup>1</sup>, А.И. Парфёнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салама Адия, д. 2

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30

## Резюме

**Введение.** Тофацитиниб (ТФЦБ) – первый представитель нового класса таргетных синтетических противовоспалительных препаратов для лечения язвенного колита (ЯК). В статье представлен трехлетний российский опыт применения ТФЦБ для лечения умеренного и тяжелого ЯК.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность терапии ТФЦБ в реальной клинической практике у больных ЯК средней и тяжелой степени в течение трех лет наблюдения.

**Материалы и методы.** В исследование включены 56 пациентов с ЯК, которые имели среднетяжелое (60,7%) и тяжелое (35,8%) течение заболевания, у 67,8% диагностировано тотальное поражение, у 57,1% пациентов – внецишечные проявления. Оценивались раннее достижение клинического ответа, клинической и эндоскопической, бесстериоидной ремиссии, безопасность.

**Результаты.** Ранний ответ на терапию ТФЦБ получен у 47 (83,9%) пациентов. У 36 (64,3%) на 8-й неделе терапии была достигнута клиническая ремиссия, у 13 (23,2%) пациентов – клинический ответ. Большинство пациентов, достигших клинической ремиссии на 8-й и 12-й неделях, достигли заживления слизистой оболочки толстой кишки на 24-й неделе. Показатели клинической и клинико-эндоскопической ремиссии через 24 нед.: 44 (78,6%) пациента, клинический ответ у 7 (12,5%) пациентов, 5 (8,9%) не ответили на терапию ТФЦБ. Бесстериоидная ремиссия составила 77,6%. Через 2 года терапии ТФЦБ ремиссия ЯК сохранялась у 46 (82,1%). Через 36 мес. ремиссия ЯК сохранялась у 45 (80,3%) пациентов из 56, которым была начата терапия ТФЦБ. Кумулятивный эффект выживаемости при лечении ТФЦБ при ЯК составил 87,5% через 6 мес. и сохранялся в течение года, 82,1% – через 2 года, 80,3% – через 3 года.

**Выводы.** Применение ТФЦБ при ЯК эффективно в отношении достижения быстрого клинического ответа, клинической ремиссии и заживления слизистой у больных, недостаточно отвечающих на биологическую терапию.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерные биологические препараты, ингибитор янус-киназ, тофацитиниб, язвенный колит

**Для цитирования:** Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Ли И.А., Подольская Д.В., Шкурко Т.В., Нанаева Б.А., Александров Т.Л., Баранова Т.А., Тишаева И.А., Звяглова М.Ю., Парфёнов А.И. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите средней и тяжелой степени в реальной клинической практике: три года наблюдения.

*Медицинский совет. 2021;(15):20–29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-20-29>.*

**Конфликт интересов:** Исследование частично финансировалось за счет независимого гранта Pfizer. Это никак не повлияло на мнение авторов.

# Efficacy and safety of tofacitinib in moderate and severe ulcerative colitis in real clinical practice: three years of observation

Oleg V. Knyazev<sup>1,2,3✉</sup>, oleg7@bk.ru, Anna V. Kagramanova<sup>1</sup>, Albina A. Lishchinskaya<sup>1</sup>, Irina A. Li<sup>1</sup>, Darya V. Podolskaya<sup>2</sup>,

Tatiana V. Shkurko<sup>2,3</sup>, Bella A. Nanaeva<sup>2</sup>, Timofey L. Aleksandrov<sup>2</sup>, Tatyana A. Baranova<sup>2</sup>, Irina A. Tishaeva<sup>2</sup>,

Maria Yu. Zvyaglova<sup>1</sup>, Asfold I. Parfenov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

<sup>2</sup> Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, B. Tatarskaya St., Moscow, 115088, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Tofacitinib is the first member of a new class of targeted synthetic anti-inflammatory drugs for the treatment of ulcerative colitis (UC). The article presents a three-year Russian experience of tofacitinib use for the treatment of moderate and severe UC.

**Aim of the study.** To evaluate the efficacy and safety of tofacitinib therapy in real clinical practice in moderate to severe UC patients during three years of follow-up.

**Methods.** The study included 56 patients with UC who had moderate (60.7%) and severe (35.8%) states of disease, the total lesion was diagnosed in 67.8%, and extraintestinal manifestations in 57.1% of patients. Early achievement of clinical response, clinical and endoscopic, corticosteroid-free remission, and safety were evaluated.

**Results.** Early response to tofacitinib therapy was obtained in 47 (83.9%) patients. Clinical remission was achieved in 36 (64.3%) at week 8 of therapy and clinical response was achieved in 13 (23.2%) patients. The majority of patients who achieved clinical remission at weeks 8 and 12 achieved healing of colon mucosa at week 24. Clinical and endoscopic remission rates after 24 weeks – 44 (78.6%) patients, clinical response in 7 (12.5%) patients, 5 (8.9%) did not respond to TFCB therapy. Corticosteroid-free remission was 77.6%. After 2 years of tofacitinib therapy, remission of UC was maintained in 46 (82.1%). After 36 months, remission of UC was maintained in 45 (80.3%) of the 56 patients who had been started on tofacitinib therapy. The cumulative effect of survival in the treatment of tofacitinib in UC was 87.5% after 6 months and persisted for one year, 82.1% after 2 years, and 80.3% after 3 years.

**Conclusions.** The administration of tofacitinib in UC is effective in achieving rapid clinical response, clinical remission, and mucosal healing in patients who do not respond well to biological therapy.

**Key words:** biological therapy, inflammatory bowel disease, Janus kinase [JAK] inhibitors, tofacitinib, ulcerative colitis

**For citation:** Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A., Li I.A., Podolskaya D.V., Shkurko T.V., Nanaeva B.A., Aleksandrov T.L., Baranova T.A., Tishaeva I.A., Zvyaglova M.Yu., Parfenov A.I. Efficacy and safety of tofacitinib in moderate and severe ulcerative colitis in real clinical practice: three years of observation. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(15):20–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-20-29>.

**Conflict of interest:** Research was funded, in part, by an independent grant from Pfizer. This did not affect the opinion of the authors in any way.

## ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является хроническим воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), которое поражает слизистую оболочку толстой кишки (СОТК) и проходит с чередованием фаз активности и ремиссии.

Патогенез ЯК является многофакторным и включает генетическую предрасположенность, дефекты слизистого барьера, нарушения регуляции иммунных реакций, микробиоты кишечника и факторы окружающей среды [1]. Заболеваемость ЯК растет и имеет более высокую распространенность в развитых странах. Целью краткосрочного лечения активного ЯК является контроль симптомов заболевания, чего можно достичь в результате индукционного курса терапии. Как только это достигается, целью долгосрочного лечения становится предотвращение рецидивов заболевания [2]. Общая цель на обоих этапах лечения – воздействие на процесс заболевания при уменьшении степени воспаления СОТК.

Терапия для лечения ЯК (аминосалицилаты, кортикостероиды, азатиоприн/меркаптопурин, циклоспорин и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)) эффективна не у всех пациентов, поэтому сохраняется потребность в поиске новых эффективных препаратов для индукции и поддержания ремиссии у больных ВЗК. Часть пациентов с ЯК не отвечает на терапию блокаторами фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). У части пациентов с ЯК отсутствует первичный ответ на терапию блокаторами ФНО- $\alpha$ , что расценивается как первичная неэффективность терапии, достигающая 10–20% [3, 4]. Кроме того, некоторые пациенты, первоначально ответившие на терапию блокаторами

ФНО- $\alpha$ , прекращают лечение в 17–22% случаев в связи с вторичной потерей ответа на терапию или развитием нежелательных явлений (НЯ) [3, 4], а в 19–40% случаев пациентам также требуется повышение дозы препарата или уменьшение интервалов между введением [3]. До 26–37% пациентов прекращают лечение в течение первого года, а до 28–41% прекращают лечение во второй год терапии блокаторами ФНО- $\alpha$  [4], что расценивается как вторичная неэффективность терапии.

Благодаря применению биологических препаратов (инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба) в последние десятилетия снизилась потребность в хирургическом лечении, хотя частота колэктомии остается относительно высокой (3–17% через 10 лет после постановки диагноза) [5].

Таким образом, несмотря на все достижения современной фармакологической промышленности, существует потребность в разработке новых видов лекарственных препаратов для лечения больных ЯК, которые позволили бы добиться быстрой индукции клинической ремиссии, снизить риск иммуногенности и иных НЯ и иметь наименьшее число побочных эффектов [4].

Тофакитиниб (ТФЦБ), препарат класса малых молекул, является пероральным неселективным ингибитором янус-киназ, который показал эффективность и безопасность у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК в рандомизированном исследовании 3-й фазы (OCTAVE). В 2018 г. ТФЦБ был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и EMA (European Medicines Agency – Европейское агент-

ство лекарственных средств) для лечения ЯК среднетяжелого и тяжелого течения. ТФЦБ позволяет достичь клинической ремиссии, заживления слизистой оболочки кишечника, улучшения качества жизни у пациентов с ЯК. Применение ТФЦБ может быть предпочтительным у пациентов со среднетяжелым и тяжелым гормонозависимым течением ЯК, так как иммуносупрессоры (ИС) (азатиоприн, меркаптопурин), которые применяются у данной категории больных, начинают действовать только через 2–3 мес., в то время как ТФЦБ обладает быстрым началом действия препарата [6].

Низкая иммуногенность и короткий период полувыведения препарата также являются преимуществами применения ТФЦБ с учетом аспектов безопасности и возникновения побочных реакций на препарат. Несмотря на данные о возможных побочных действиях JAK-ингибиторов, обусловленных плеiotропными эффектами путей JAK/STAT, безопасность ТФЦБ доказана на основании результатов клинических исследований уже в течение более чем 4 лет. Строгие критерии включения, применяемые в рандомизированных контролируемых исследованиях, ограничивают популяции пациентов и возможность экстраполировать данные исследований на реальную клиническую практику. Поэтому особенно важным является проведение исследований, оценивающих эффективность и безопасность ТФЦБ в реальной клинической практике, что подтверждают данные клинических исследований и помогают принять правильное и своевременное решение в лечение больных ЯК [7].

Препарат впервые зарегистрирован в России в 2018 г. для лечения больных ЯК. В настоящее время опыт применения ТФЦБ в реальной клинической практике в России ограничен [8, 9].

Данная работа представляет собой анализ трехлетнего опыта применения препарата ТФЦБ у больных с тяжелым и среднетяжелым ЯК в отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова. Наблюдение и анализ результатов лечения проводились в рамках Всероссийского регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

**Цель** – оценить эффективность и безопасность терапии ТФЦБ в реальной клинической практике у больных ЯК средней и тяжелой степени в течение трех лет наблюдения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова наблюдались 56 больных активным ЯК, которые получали ТФЦБ в период с ноября 2018 по июль 2021 г.

Были проанализированы следующие характеристики пациентов: пол, возраст на момент начала терапии ТФЦБ, возраст на момент постановки диагноза, длительность заболевания, характер течения заболевания, тяжесть и протяженность ЯК, наличие кишечных осложнений, наличие и локализация внешишечных проявлений (ВКП)

(табл. 1); предшествующее лечение: терапия препарата-ми 5-АСК, ИС, глюкокортикоидами (ГКС), ГИБП, также их количество перед назначением ТФЦБ (табл. 2), показатели активности воспалительного процесса перед началом терапии ТФЦБ (табл. 3).

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели длительный анамнез ЯК (более 5 лет), среднетяжелое (60,7%) и тяжелое (35,8%) течение заболевания, у 67,8% диагностировано тотальное поражение толстого кишечника, у 57,1% пациентов имелись ВКП, преимущественно с поражением суставов (32,1%) и кожи (25,0%).

Показанием для назначения ТФЦБ послужил непрерывный характер течения заболевания у 19 пациентов с ЯК (33,9%), стероидорезистентность – у 7 (12,5%), стероидозависимость – у 16 (28,6%), первичная неэффективность или потеря ответа к ГИБП – у 37 (66,1%) больных ЯК.

До начала исследования большинство больных получали препараты 5-АСК (98,2%), ИС (57,1%) и ГКС (73,2%). ГИБП получали более половины пациентов – 37 (66,1%),

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с язвенным колитом (n = 56)

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients with ulcerative colitis (n = 56)

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины), n (%)	32 (57,2)/24 (42,8)
Возраст, годы (M ± m)	37,6 ± 8,4
Возраст на момент постановки диагноза, (M ± m)	33,6 ± 5,4
Длительность заболевания, (M ± m)	5,1 ± 1,2
Оценка по общей шкале Мейо, n (%):	0 (0,0)
0–3	2 (3,5)
4–6	34 (60,7)
7–9	20 (35,8)
Характер течения, n (%):	
Острое	2 (3,6)
Хроническое рецидивирующее	35 (62,5)
Хроническое непрерывное	19 (33,9)
Протяженность поражения, n (%):	
Проктит	0 (0)
Левосторонний колит	18 (32,2)
Тотальный колит	38 (67,8)
Наличие кишечных осложнений, n (%)	2 (3,6)
Внекишечные проявления, n (%):	32 (57,1)
Всего	
Скелетно-мышечные поражения	18 (32,1)
Поражение кожи и слизистых	14 (25,0)
Другое	2 (3,6)

- **Таблица 2.** Характеристика терапии у пациентов с язвенным колитом (n = 56) до включения в исследование  
 ● **Table 2.** Characteristics of therapy in patients with ulcerative colitis (n = 56) before study inclusion

Показатель	Значение, n (%)
5-ACK	55 (98,2)
Иммуномодуляторы	32 (57,1)
Кортикоステроиды	41 (73,2)
Стероидозависимость	16 (28,6)
Стероидорезистентность	7 (12,5)
Бионаивные	19 (33,9)
Генно-инженерные биологические препараты, в т. ч.:	37 (66,1)
Инфликсимаб	22 (39,3)
Адалимумаб	7 (12,5)
Голимумаб	5 (8,9)
Ведолизумаб	3 (5,3)
Количество генно-инженерных биологических препаратов в анамнезе:	
1	19 (33,9)
2	14 (25,0)
3	4 (7,1)

в т. ч. 18 (32,1%) – два или три ГИБП. Чаще назначался инфликсимаб (39,3%), другие ингибиторы ФНО- $\alpha$  применялись реже (8,9–12,5%), преимущественно во 2-й и 3-й линиях биологической терапии. Адалимумаб получали 7 (12,5%), ведолизумаб использовали у 3 (5,3%), голимумаб – у 5 (8,9%) пациентов с ЯК.

ТФЦБ назначали по стандартной схеме: для индукционного курса по 10 мг 2 раза в сутки в течение 8 нед. с последующим одномоментным снижением дозы до поддерживающей – по 5 мг 2 раза в сутки. Согласно инструкции по медицинскому применению, у пациентов с неполным ответом на индукционный курс возможно проведение дополнительных 8 нед. терапии в индукционной дозе 10 мг 2 раза в сутки.

Критерии оценки лечения:

- быстрый клинический ответ – уменьшение частоты стула и (или) уменьшение интенсивности клинических симптомов в течение недели;
- ранний клинический ответ – положительная динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и ВКП после индукционного курса на 8-й неделе лечения;

- **Таблица 4.** Тяжесть атак согласно индексу активности язвенного колитка (индексу Мейо)  
 ● **Table 4.** The severity of attack according to ulcerative colitis activity index (Mayo score)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2 в день больше обычной	на 3–4 в день больше обычной	на 5 в день 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 состояние врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

Примечание. ≤ 2 баллов – ремиссия, 3–5 баллов – легкое течение (низкая активность), 6–10 баллов – течение средней тяжести (умеренная активность), 11–12 баллов – тяжелое течение.

- **Таблица 3.** Средние значения основных показателей активности воспалительного процесса до начала терапии тофасцитинибом  
 ● **Table 3.** Mean values of the main indicators of inflammatory process activity before therapy with tofacitinib

Показатели	M ± m
Гемоглобин, г/л	113,1 ± 1,1
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,4 ± 0,4
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	425,1 ± 12,7
СОЭ, мм/ч	22,2 ± 0,8
СРБ, мг/л	15,5 ± 0,9
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,5 ± 0,4
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1167,68 ± 65,9
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	10,9 ± 0,3

- констатация клинической ремиссии при исчезновении примеси крови в стуле и снижении частоты дефекаций до 3 раз в сутки и менее;
- достигение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 12 нед. после начала терапии;
- бесстероидная ремиссия – отмена терапии ГКС без повторного назначения в течение 4 нед. у пациентов, получающих их исходно.

Оценивалась динамика клинических симптомов и показателей активности воспалительного процесса на 8-й неделе лечения, через 24 нед., 24 и 36 мес. от начала терапии ТФЦБ.

Ответ на лечение оценивался как уменьшение индекса по шкале Мейо не менее чем на 30% от исходного, а ремиссия была определена как оценка по шкале Мейо 0–3 балла (табл. 4) [10]. Эндоскопическая ремиссия оценивалась по шкале оценки состояния слизистой оболочки по K.W. Schroeder [11].

Отсутствие значительного улучшения симптомов, прекращение лечения ТФЦБ или перевод на ГИБП определялись как неудача терапии. Оценивали необходимость пролонгации до 16 нед. индукционного курса ТФЦБ у пациентов с недостаточным клиническим ответом на 8-й неделе терапии (снижение частичного индекса Мейо менее 30%) и отсутствием нормализации лабораторных показателей (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), гемоглобин, ФКП).

Всем пациентам проводился клинико-лабораторный контроль для оценки динамики состояния с возможностью продолжения данной терапии. Лабораторные и инструментальное обследования проводили на современном специализированном лицензированном оборудовании, проходящем регулярную плановую поверку и находящемся в распоряжении соответствующих структурных подразделений Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова.

**Статистический анализ** выполняли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 24.0, Microsoft Office Excel 2003, STASTICA 7,0, 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.

Анализ качественных параметров проводился по частотам встречаемости. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартное отклонение (Standard Deviation). Относительные риски (ОР) рассчитывали как события в одной группе к рискам события в другой группе с 95%-ми доверительными интервалами (ДИ) по таблицам сопряженности с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинический ответ

#### Первичная конечная точка – 2 недели

Всем больным назначен ТФЦБ в индукционной дозе 10 мг 2 раза в сутки. Ранний ответ на терапию ТФЦБ оценивался на 1-й неделе. Быстрый клинический ответ на 3-й день лечения, характеризующийся урежением частоты стула, уменьшением крови в стуле и улучшением общего самочувствия, был отмечен у 24 (42,8%) из 56 пациентов, включенных в исследование. Следует отметить, что 2 (3,6%) пациента с тяжелой атакой ЯК острого течения, которые ранее не получали терапию ГКС и ГИБП, ответили на индукционную терапию ТФЦБ в течение первых трех суток.

В первую неделю ранний клинический ответ, характеризующийся уменьшением частоты стула до 4–6 раз в сутки, уменьшением количества слизи и крови в стуле, зафиксирован у 36 (64,3%) пациентов, у 11 (19,6%) частота диареи уменьшилась только на 1/3, периодически в стуле отмечалась примесь крови и слизи (частичный ответ), у 9 (2,8%) пациентов отсутствовала какая бы то ни было значительная положительная динамика. Уменьшение показателей системной воспалительной реакции зарегистрировано у 47 (83,9%) пациентов: температура не превышала субфебрильных значений, улучшились лабораторные показатели, характеризующие активность воспалительного процесса: уровень гемоглобина, СОЭ, число лейкоцитов, тромбоцитов, показатели СРБ имели нормальные или субнормальные показатели. В последующем у 9 (2,8%) пациентов за 2 нед. терапии

ТФЦБ имелась слабоположительная динамика, но потребовавшая усиления противовоспалительной терапии.

Таким образом, ранний клинический ответ на терапию ТФЦБ, характеризующийся урежением частоты стула, уменьшением патологических примесей, улучшением общего самочувствия и в целом уменьшением ИМ на 30% от исходного, получен у 47 (83,9%) пациентов с ЯК, у 9 (2,8%) индекс Мейо снизился менее чем на 30% от исходного в течение 2 нед. наблюдения.

#### Первичная конечная точка – 8 недель

Через 8 нед. после окончания индукционного курса терапии оценивали клиническую активность по индексу Мейо, динамику общеклинических и биохимических показателей сыворотки крови, а также переносимость препарата ТФЦБ.

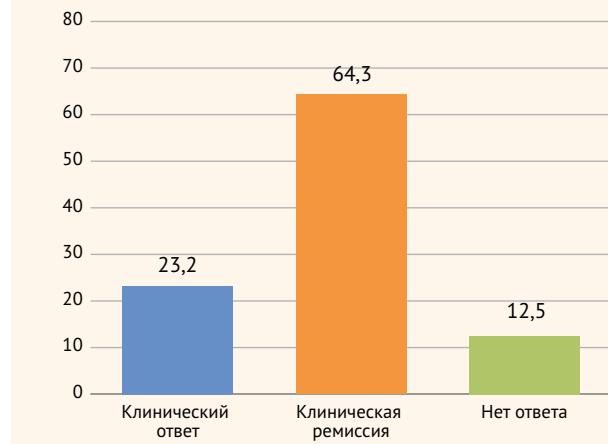
У 36 (64,3%) пациентов на 8-й неделе терапии была достигнута клиническая ремиссия по шкале Мейо, 13 (23,2%) пациентов достигли показателей клинического ответа, в т. ч. 2 (3,4%) пациента, у которых не было клинически значимого положительного ответа через 2 нед. от начала терапии, у 7 (12,5%) не было отмечено положительной динамики (рис. 1).

В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию: сохраняющейся или незначительно уменьшившейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, сохраняющимся высоким уровнем СРБ, СОЭ и прокальцитонина и фекального кальпротектина, четырем пациентам, не ответившим на терапию ТФЦБ, были назначены ГИБП, трем пациентам были назначены ГКС по схемам в соответствии с клиническими рекомендациями [6].

Через 8 нед. оценивали необходимость пролонгации индукционного курса ТФЦБ до 16 нед. у пациентов с недостаточным клиническим ответом на 8-й неделе терапии (снижение частичного индекса Мейо менее 30%) и отсутствием нормализации лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, гемоглобин, ФКП). Из 56 пациентов, получивших полный индукционный курс в дозе 20 мг в течение

● **Рисунок 1.** Клинические результаты терапии тофакитинибом через 8 недель

● **Figure 1.** Clinical results of tofacitinib therapy after 8 weeks



● **Таблица 5.** Динамика клинико-лабораторных показателей через 8 недель от начала терапии тофакитинибом  
 ● **Table 5.** Dynamics of clinical and laboratory parameters after 8 weeks from the beginning of tofacitinib therapy

Показатели	До начала терапии	Через 8 недель после начала терапии	p
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	10,9 ± 0,3	2,6 ± 0,3	< 0,001
Гемоглобин, г/л	113,1 ± 1,1	120,2 ± 1,5	< 0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,4 ± 0,4	8,4 ± 0,3	< 0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	425,1 ± 12,7	299,1 ± 10,6	< 0,001
СОЭ, мм/час	22,2 ± 0,8	15,7 ± 0,8	< 0,001
СРБ, мг/л	15,5 ± 0,9	7,2 ± 0,6	< 0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,5 ± 0,4	14,1 ± 0,7	< 0,001
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1167,68 ± 65,9	390,3 ± 52,2	< 0,001

8 нед., среди 19 (33,9%) больных ЯК, не получавших ранее анти-ФНО- $\alpha$  препараты, необходимость в пролонгированном индукционном курсе ТФЦБ не потребовалась ни у одного пациента (0%). Из 37 пациентов (66,1%), получавших ранее терапию анти-ФНО- $\alpha$  или антиинтергриновыми препаратами, пролонгированный индукционный курс ТФЦБ потребовался 10 (17,8%) пациентам ( $\chi^2$  – 4,545;  $p$  = 0,034). Таким образом, необходимость в пролонгировании до 16 нед. индукционного курса ТФЦБ статистически значимо выше у пациентов, получавших ранее один или несколько ГИБП.

После проведенного индукционного курса у подавляющего большинства пациентов отмечена значительная положительная динамика лабораторных показателей воспаления в толстой кишке: уровень ФКП снизился в три раза, уровень СРБ в сыворотке крови – в два раза.

Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 5.

НЯ на фоне приема препарата ТФЦБ, которые потребовали бы его отмены, ни в одном случае клинического наблюдения не было.

## Клиническая ремиссия

### Вторичная конечная точка – через 24 недели

**Поддерживающая терапия.** После проведенного индукционного курса 8 нед. 39 (69,6%) пациентам и 4 (7,1%) пациентам, которые получили пролонгированный индукционный курс 16 нед., ответившим на терапию ТФЦБ, была назначена поддерживающая терапия по 5 мг 2 раза в сутки. Из 10 (17,8%) пациентов с ЯК, которым потребовался пролонгированный индукционный курс ТФЦБ, 6 (10,7%) продолжали принимать ТФЦБ в дозе 20 мг более 16 нед.

**Заживление слизистой оболочки толстой кишки.** Большинство пациентов, достигших клинической ремиссии на 8-й и 12-й неделях, достигли также заживления СОТК на 24-й неделе. На 8-й неделе эндоскопическое исследование было проведено 18 пациентам, из данной группы у 11 (61,1%) была диагностирована эндоскопическая ремиссия. На 12-й неделе обследовано 32 пациента

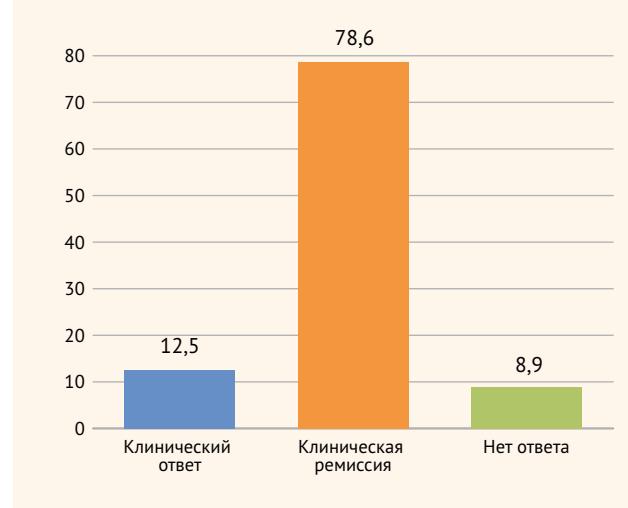
на предмет заживления СОТК (6 пациентам колоноскопия выполнялась повторно), и у 22 (68,7%) из них зафиксировано заживление СОТК. Таким образом, из 44 пациентов, которым была проведена колоноскопия, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 33 (58,9%) больных ЯК. Среди 11 пациентов, которым не удалось достичь полной клинико-эндоскопической ремиссии, большинство ранее получали ГИБП – 9 (16,1%). Таким образом, показателей клинической и клинико-эндоскопической ремиссии через 24 нед. достигли 44 (78,6%) пациента, клинического ответа – 7 (12,5%) пациентов, 5 (8,9%) не ответили на проводимую терапию ТФЦБ (рис. 2). Следует отметить, что все пациенты, достигшие эндоскопической ремиссии после индукционного курса, сохранили ее к 24-й неделе.

Из 10 пациентов, которым потребовалось пролонгирование индукционного курса до 16 нед., 6 (10,7%) продолжали принимать 20 мг ТФЦБ более 16 нед.

Через 24 нед. у всех пациентов ( $n$  = 51), ответивших на терапию ТФЦБ, индекс Мейо в группе в среднем снизился с  $10,9 \pm 0,3$  до  $2,2 \pm 0,2$  баллов.

● **Рисунок 2.** Клинические результаты терапии тофакитинибом через 24 недели

● **Figure 2.** Clinical results of tofacitinib therapy after 24 weeks



## Бесстероидная ремиссия

В период наблюдения из 56 (100%) больных ЯК, получавших ТФЦБ, не ответили на терапию 5 (8,9%) пациентов. Пролонгированный индукционный курс в дозе 20 мг ТФЦБ потребовался 10 (17,9%) пациентам, ранее получавшим анти-ФНО- $\alpha$  препараты. Все пациенты на момент инициации получали ГКС в средней терапевтической дозе 40 мг. После индукционного курса ГКС были отменены у 49 (100%) ответивших на лечение пациентов. Все пациенты в течение 12 мес. терапии достигли ремиссии (индекс Мейо  $\leq 2$ ). Повторное назначение ГКС по поводу обострения или ускользания ответа на ТФЦБ потребовалось 11 (22,4%) из 49 пациентов. Бесстероидная ремиссия у больных ЯК, получающих ТФЦБ в течение 12 мес., в реальной клинической практике составляет 77,6%.

## Внекишечные проявления

ВКП ЯК до начала терапии ТФЦБ были отмечены у 32 (57,1%) из 56 пациентов. Из большинства пациентов, имеющих ВКП, у 18 (32,1%) имелись скелетно-мышечные проявления (артралгии, периферические артриты, аксиальные поражения), у 14 (25,0%) пациентов имелись поражения кожи и слизистых, у одного (1,8%) – заболевание печени (первичный склерозирующий холангит) и у одного (1,8%) – аутоиммунный гепатит. На 8-й неделе терапии уменьшение симптомов суставных проявлений отмечено у 12 (66,7%) из 18 пациентов, регресс признаков поражения кожи и слизистых у 8 (57,1%) из 14 пациентов, без динамики – у 6 (33,3%) и 6 (42,9%) пациентов соответственно. Таким образом, регресс ВКП зафиксирован у 20 (62,5%) пациентов с ЯК.

К 24-й неделе положительная динамика, характеризующаяся уменьшением болевого суставного синдрома и кожных проявлений, наблюдалась уже у 77,8 (14 из 18) и 71,4% пациентов (10 из 14) соответственно (рис. 3). Утяжеления симптомов ВКП любой локализации не наблюдалось ни у одного пациента.

● **Рисунок 3.** Динамика внекишечных проявлений на 8-й и 24-й неделях  
 ● **Figure 3.** Dynamics of extraintestinal manifestations at weeks 8 and 24



## Выживаемость терапии тофакитинибом у пациентов с язвенным колитом

Через 24 мес. от начала терапии ТФЦБ из 49 (100%) пациентов, которые достигли клинической и клинико-эндоскопической ремиссии, а также клинического ответа, у 3 (6,1%) произошел рецидив заболевания, потребовавший перехода на терапию ГИБП. Все три пациента относились к группе больных ЯК, не достигших клинико-эндоскопической ремиссии через 24 нед., 1 (2,0%) пациент принимал 20 мг ТФЦБ. Таким образом, через 2 года терапии ТФЦБ ремиссия ЯК сохранялась у 46 (82,1%) пациентов из 56, включенных в аналитическую группу.

Через 36 мес. от начала терапии ТФЦБ из 46 (100%) пациентов, которые достигли и сохраняли клиническую и клинико-эндоскопическую ремиссию в течение 2 лет, рецидив заболевания произошел у 1 (2,1%) пациента. Через 3 года терапии ТФЦБ ремиссия ЯК сохранялась у 45 (80,3%) пациентов из 56, которым была начата терапия ТФЦБ.

Кумулятивный эффект выживаемости лечения ТФЦБ при ЯК составил 87,5% через 6 мес. и сохранялся в течение года, 82,1 – через 2 года, 80,3 – через 3 года.

Основной и единственной причиной отмены ТФЦБ у пациентов с ЯК явилась потеря ответа на терапию и ни в одном случае – НЯ. Шесть пациентов (10,7%) получают поддерживающую терапию в дозе 20 мг в сутки более 24 мес. На фоне длительной поддерживающей терапии ТФЦБ в дозе 20 мг ни в одном случае не было НЯ, которые потребовали либо отмены препарата, либо уменьшения дозы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Скорость достижения клинического ответа в течение недели в нашем исследовании сопоставима с данными, полученными при анализе опросников пациентов, включенных в исследование OCTAVE Induction 1, 2: на 3-й день терапии статистически значимо ниже были показатели частоты стула и ректального кровотечения у пациентов, получавших ТФЦБ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [12]. ТФЦБ – первый быстродействующий пероральный препарат, имеющий очень короткий период полувыведения (3,3 ч) и высокий уровень биодоступности в кишечнике, что обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект [13].

В рамках оценки эффективности ТФЦБ в качестве терапии спасения двум пациентам с тяжелой атакой ЯК, которые ранее не получали терапию ГКС и ГИБП, была начата терапия ТФЦБ, на которую был получен ответ в течение первых трех суток. Результаты нашего клинического наблюдения соответствуют результатам анализа случаев, представленных J.A. Berinstein et al., которые включали 4 пациентов, у которых впервые была доказана эффективность и безопасность применения ТФЦБ в дозе 10 мг 3 раза в сутки при тяжелом течении ЯК, что снизило риск экстренной колэктомии [14]. P. Kotwani et al. также оценивали эффективность и безопасность ТФЦБ у 4 пациентов с тяжелым течением ЯК с высоким риском колэктомии [15]. Пациенты, включенные в исследование, имели в анамнезе до госпитализации неэффективность двух биологических препаратов, включая анти-ФНО- $\alpha$  препарат (инфликсимаб и (или) адалимумаб) и анти-

интегриновый препарат (ведолизумаб), а также резистентность к терапии ГКС [15]. В качестве первой линии терапии пациенты получали ГКС, и в случае отсутствия эффекта им назначалась терапия препаратом ТФЦБ 10 мг 2 раза в сутки перорально [15]. Все пациенты были выписаны из стационара через 21 день приема индукционного курса ТФЦБ, и в течение 90 дней наблюдения необходимости в проведении колэктомии не было [15].

ТФЦБ оказался эффективным в лечении пациентов с тяжелым течением ЯК, что снижало риск оперативного лечения, несмотря на то что данные получены из небольших ретроспективных исследований [16–18].

Из 37 пациентов (66,1%), получавших ранее терапию анти-ФНО- $\alpha$  или антиинтегриновыми препаратами, продлительный индукционный курс ТФЦБ потребовался 10 (17,8%). Через 24 нед. клинической и клинико-эндоскопической ремиссии достигли 44 (78,6%) пациента, клинического ответа – 7 (12,5%), 5 (8,9%) не ответили на проводимую терапию ТФЦБ. Все пациенты, достигшие эндоскопической ремиссии после индукционного курса, сохранили ее к 24-й неделе.

Это согласуется с данными клинического исследования OCTAVE, в которой пациентов, не ответивших на индукцию, переводили в открытую фазу исследования (OCTAVE Open), и они получали ТФЦБ в дозе 10 мг 2 раза в сутки еще 8 нед. Через 2 нед. продолженной индукции 60,1, 25,7 и 16,2% пациентов достигли клинического ответа, ремиссии и заживления слизистой соответственно [19]. Это может быть обусловлено тем, что доза препарата (концентрации в плазме) и эффективность ТФЦБ имели прямую корреляцию [20].

Так как данные прямых сравнительных исследований лекарственных препаратов для терапии ВЗК крайне ограничены, мы можем сравнивать эффективность и безопасность препаратов по результатам метаанализов. Метаанализ 2018 г. продемонстрировал сопоставимость ТФЦБ с ГИБП [21]. Другой метаанализ показал, что ТФЦБ ассоциировался с наибольшей эффективностью в фазе поддержания ремиссии, в то время как инфликсимаб был наиболее эффективен для индукции ремиссии [22]. Имеются также данные, что ТФЦБ является наилучшим вариантом для индукции клинической ремиссии у пациентов с предшествующей терапией анти-ФНО- $\alpha$  препаратами [23]. В исследованиях OCTAVE ТФЦБ был столь же

эффективен у бионаивных пациентов, как и у пациентов, получавших анти-ФНО- $\alpha$  препараты [24].

В нашем исследовании 77,6% пациентов с ЯК, получающие ТФЦБ в течение 12 мес., достигли бесстериоидной ремиссии, что в 2,8 раза больше, чем в исследовании OCTAVE Sustain – 27,7% [24].

Положительная динамика, характеризующаяся уменьшением симптомов ВКП, отмечалась у 62,5% пациентов через 8 нед. и у 77,8% – через 24 нед., что сопоставимо с предыдущим анализом оценки эффективности и безопасности ТФЦБ у пациентов с ЯК [8].

Кумулятивный эффект выживаемости лечения ТФЦБ, который составил 80,3% через 3 года наблюдения, свидетельствует о небольших рисках развития вторичной потери ответа на проводимую терапию ТФЦБ ввиду отсутствия потенциала иммуногенности у препарата. Подобные данные по результатам долгосрочной эффективности в условиях реальной клинической практики в настоящее время в опубликованных исследованиях отсутствуют [7].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что препарат имел удовлетворительную переносимость. Ни в одном случае не отмечено развития НЯ, которые могли бы послужить причиной отмены препарата, даже у тех пациентов, которые получали поддерживающую терапию в дозе 20 мг на протяжении 3 лет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТФЦБ как первый зарегистрированный для терапии ЯК препарат в классе ингибиторов янус-киназ представляет собой новую перспективную альтернативу ГИБП и расширяет возможности лечения пациентов с ЯК.

В отсутствие прямых сравнительных клинических исследований, демонстрирующих явное превосходство одного лекарственного препарата над другими, выбор лечения должен зависеть от профиля пациентов с учетом их коморбидности и предпочтений. Дальнейшие долгосрочные наблюдения для оценки эффективности, безопасности и выживаемости терапии ТФЦБ в реальной клинической практике должны определить место ТФЦБ в алгоритмах лечения больных ЯК.

Поступила / Received 17.08.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2021  
Принята в печать / Accepted 07.09.2021

## Список литературы

- Хатков И.Е., Парfenов А.И., Князев О.В., Михайлянц Г.С., Атрошенко А.О., Ручкина И.Н. *Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга*. М.: Вита-ПРЕСС; 2017. 120 с.
- 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 21<sup>st</sup> century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0).
- Gisbert J.P., Marín A.C., McNicholl A.G., Chaparro M. Systematic Review with Meta-Analysis: the Efficacy of a Second Anti-TNF in Patients with Inflammatory Bowel Disease Whose Previous Anti-TNF Treatment Has Failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613–623. <https://doi.org/10.1111/apt.13083>.
- Gordon J.P., McEwan P.C., Maguire A., Sugrue D.M., Puelles J. Characterizing Unmet Medical Need and the Potential Role of New Biologic Treatment Options in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review and Clinician Surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(7):804–812. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000378>.
- López-Sanromán A., Esplugues J.V., Domènech E. Pharmacology and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(1):39–48. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.012>.
- Colombel J.F., Osterman M.T., Thorpe A.J., Salese L., Nduaka C.I., Zhang H. et al. Maintenance of Remission with Tofacitinib Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;S1542-3565(20)31389-6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.004>.
- Taxonera C., Olivares D., Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Systematic Review with Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;zab011. <https://doi.org/10.1093/ibd/zab011>.
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Бакулин И.Г., Васильева О.В., Веселов А.В. и др. Опыт применения тофасцитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. *Колопроктология*. 2019;18(4):86–99. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-86-99>.
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Бордин Д.С., Лищинская А.А., Корнеева И.А. и др. Эффективность и безопасность тофасцитиниба при

- язвенном колите средней и тяжелой степени в реальной клинической практике. *Фармакета*. 2020;27(2):10–19. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.2.38-44>.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I. et al. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
  - 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(26):1625–1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
  - Hanauer S., Panaccione R., Danese S., Cheifetz A.S., Reinisch W., Higgins P.D.R. et al. Tofacitinib Achieves Symptomatic Improvement within 3 Days in Moderately to severely Active Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Tumour Necrosis Factor Inhibitor Treatment Status: Results from OCTAVE Induction 1 and 2. *J Crohns Colitis*. 2018;12:S046–S048. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.061>.
  - Dowty M.E., Lin J., Ryder T.F., Wang W., Walker G.S., Vaz A. et al. The Pharmacokinetics, Metabolism, and Clearance Mechanisms of Tofacitinib, a Janus Kinase Inhibitor, in Humans. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(4):759–773. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.054940>.
  - Berinstein J.A., Steiner C.A., Regal R.E., Allen J.I., Kinnucan J.A.R., Stidham R.W. et al. Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):988.e1–990.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.022>.
  - Kotwani P., Terdiman J., Lewin S. Tofacitinib for Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis: A Real-World Experience. *J Crohns Colitis*. 2020;14(7):1026–1028. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jja0018>.
  - Paschos P., Katsoula A., Giouleme O., Sarigianni M., Liakos A., Athanasiadou E. et al. Tofacitinib for Induction of Remission in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):572–582. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0276>.
  - Lohan C., Diamantopoulos A., LeReun C., Wright E., Bohm N., Sawyer L.M. Tofacitinib for the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000302. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000302>.
  - Singh S., Murad M.H., Fumery M., Dulai P.S., Sandborn W.J. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2179.e6–2191.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
  - Feagan B.G., Dubinsky M.C., Quirk L.D., Nduka C.I., Maller E.S. et al. Efficacy and Safety of an Additional 8 Weeks of Tofacitinib Induction Therapy: Results of the OCTAVE Open Study for Tofacitinib 8-Week Induction Nonresponders. *J Crohns Colitis*. 2018;12:S050. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064>.
  - Mukherjee A., Hazra A., Smith M.K., Martin S.W., Mould D.R., Su C., Niezychowski W. Exposure-Response Characterization of Tofacitinib Efficacy in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Results from a Dose-Ranging Phase 2 Trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1136–1145. <https://doi.org/10.1111/bcp.13523>.
  - Bonovas S., Lytras T., Niklopoulos G., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Assessment of Tofacitinib and Biological Therapies for Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454–465. <https://doi.org/10.1111/apt.14449>.
  - Trigo-Vicente C., Gimeno-Ballester V., García-López S., López-Del Val A. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatment for Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1411–1419. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>.
  - Singh S., Fumery M., Sandborn W.J., Murad M.H. Systematic Review with Network Meta-Analysis: First- and second-Line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):162–175. <https://doi.org/10.1111/apt.14422>.
  - Sandborn W.J., Su C., Sands B.E., D'Haens G.R., Vermeire S., Schreiber S. et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723–1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>.

## References

- Khatkov I.E., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Mikhailyants G.S., Atroshchenko A.O., Ruchkina I.N. *Inflammatory Bowel Disease in the Practice of a Therapist and Surgeon*. Moscow: Vita-PRESS; 2017. 120 p. (In Russ.).
- 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 21<sup>st</sup> century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0).
- Gisbert J.P., Marín A.C., McNicholl A.G., Chaparro M. Systematic Review with Meta-Analysis: The Efficacy of a Second Anti-TNF in Patients with Inflammatory Bowel Disease Whose Previous Anti-TNF Treatment Has Failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613–623. <https://doi.org/10.1111/apt.13083>.
- Gordon J.P., McEwan P.C., Maguire A., Sugrue D.M., Puelles J. Characterizing Unmet Medical Need and the Potential Role of New Biologic Treatment Options in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review and Clinician Surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(7):804–812. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000378>.
- López-Sanromán A., Espagués J.V., Domènech E. Pharmacology and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(1):39–48. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.012>.
- Colombel J.F., Osterman M.T., Thorpe A.J., Salese L., Nduka C.I., Zhang H. et al. Maintenance of Remission with Tofacitinib Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;S1542-3565(20)31389-6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.004>.
- Taxonera C., Olivares D., Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Systematic Review with Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;izab011. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab011>.
- Belousova E.A., Abdulganieva B.I., Alekseeva O.P., Bakulin I.G., Vasilyeva O.V., Veselov A.V. et al. Experience of Tofacitinib Using in Therapy of Ulcerative Colitis in Real Clinical Practice. *Koloproktология = Coloproctology*. 2019;18(4):86–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-86-99>.
- Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., Bordin D.S., Lishchinskaya A.A., Korneeva I.A. et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib for Moderate and Severe Ulcerative Colitis in Real Clinical Practice: An Open Observational Prospective Study. *Farmateka*. 2020;27(2):10–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.2.38-44>.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I. et al. Project of Clinical Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Ulcerative Colitis. *Koloproktология = Coloproctology*. 2019;18(4):7–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
- 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(26):1625–1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
- Hanauer S., Panaccione R., Danese S., Cheifetz A.S., Reinisch W., Higgins P.D.R. et al. Tofacitinib Achieves Symptomatic Improvement within 3 Days in Moderately to severely Active Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Tumour Necrosis Factor Inhibitor Treatment Status: Results from OCTAVE Induction 1 and 2. *J Crohns Colitis*. 2018;12:S046–S048. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.061>.
- Dowty M.E., Lin J., Ryder T.F., Wang W., Walker G.S., Vaz A. et al. The Pharmacokinetics, Metabolism, and Clearance Mechanisms of Tofacitinib, a Janus Kinase Inhibitor, in Humans. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(4):759–773. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.054940>.
- Berinstein J.A., Steiner C.A., Regal R.E., Allen J.I., Kinnucan J.A.R., Stidham R.W. et al. Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):988.e1–990.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.022>.
- Kotwani P., Terdiman J., Lewin S. Tofacitinib for Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis: A Real-World Experience. *J Crohns Colitis*. 2020;14(7):1026–1028. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jja0018>.
- Paschos P., Katsoula A., Giouleme O., Sarigianni M., Liakos A., Athanasiadou E. et al. Tofacitinib for Induction of Remission in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):572–582. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0276>.
- Lohan C., Diamantopoulos A., LeReun C., Wright E., Bohm N., Sawyer L.M. Tofacitinib for the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000302. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000302>.
- Singh S., Murad M.H., Fumery M., Dulai P.S., Sandborn W.J. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2179.e6–2191.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
- Feagan B.G., Dubinsky M.C., Quirk L.D., Nduka C.I., Maller E.S. et al. Efficacy and Safety of an Additional 8 Weeks of Tofacitinib Induction Therapy: Results of the OCTAVE Open Study for Tofacitinib 8-Week Induction Nonresponders. *J Crohns Colitis*. 2018;12:S050. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064>.
- Mukherjee A., Hazra A., Smith M.K., Martin S.W., Mould D.R., Su C., Niezychowski W. Exposure-Response Characterization of Tofacitinib Efficacy in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Results from a Dose-Ranging Phase 2 Trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1136–1145. <https://doi.org/10.1111/bcp.13523>.
- Bonovas S., Lytras T., Niklopoulos G., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Assessment of Tofacitinib and Biological Therapies for Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454–465. <https://doi.org/10.1111/apt.14449>.
- Trigo-Vicente C., Gimeno-Ballester V., García-López S., López-Del Val A. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatment for Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1411–1419. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>.
- Singh S., Fumery M., Sandborn W.J., Murad M.H. Systematic Review with Network Meta-Analysis: First- and second-Line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):162–175. <https://doi.org/10.1111/apt.14422>.
- Sandborn W.J., Su C., Sands B.E., D'Haens G.R., Vermeire S., Schreiber S. et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723–1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>.

## 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; профессор научно-образовательного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2; ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30; SPIN-код: 3268-0360; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; 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; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; 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; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; lalbiba@inbox.ru

**Ли Ирина Алексеевна**, д.м.н., главный врач, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; i.li@mknc.ru

**Подольская Дарья Владимировна**, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5694-1051>; dashamed2014@gmail.com

**Шкурко Татьяна Всеволодовна**, к.м.н., заведующая организационно-методическим отделом по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>; shkurkotania@yandex.ru

**Нанаева Белла Александровна**, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>; nanaeva1987@mail.ru

**Александров Тимофей Леонидович**, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8803-7566>; alexandrov\_tl@mail.ru

**Баранова Татьяна Алексеевна**, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2013-8798>; tatya-ar@yandex.ru

**Тишаева Ирина Алексеевна**, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2; <https://orcid.org/0001-7891-2702>; tishaeva.i@yandex.ru

**Звяглова Мария Юрьевна**, младший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-7937-2346>; zwmr306@mail.ru

**Парfenov Асфольд Иванович**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-9782-4860>; asfold@mail.ru

## Information about the authors:

**Oleg V. Knyazev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Scientific and Educational Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, B. Tatarskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; oleg7@bk.ru

**Anna V. Kagramanova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; kagramanova@me.com

**Albina A. Lishchinskaya**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0001-7891-2702>; lalbiba@inbox.ru

**Irina A. Li**, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; i.li@mknc.ru

**Darya V. Podolskaya**, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5694-1051>; dashamed2014@gmail.com

**Tatiana V. Shkurko**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Organizational and Methodological Department for Coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, B. Tatarskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>; shkurkotania@yandex.ru

**Bella A. Nanaeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>; nanaeva1987@mail.ru

**Timofey L. Aleksandrov**, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8803-7566>; alexandrov\_tl@mail.ru

**Tatyana A. Baranova**, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2013-8798>; tatya-ar@yandex.ru

**Irina A. Tishaeva**, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; tishaeva.i@yandex.ru

**Maria Yu. Zvyaglova**, Junior Researcher, Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7937-2346>; zwmr306@mail.ru

**Asfold I. Parfenov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Intestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9782-4860>; asfold@mail.ru

# Гастрит и диспепсия: два имени одной проблемы? Отношение преобладающих симптомов к синдромальной характеристике пациента с заболеваниями верхних отделов ЖКТ: результаты опроса врачей-терапевтов

Н.В. Бакулина<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>, [ny\\_bakulina@mail.ru](mailto:ny_bakulina@mail.ru)

И.А. Оганезова, <https://orcid.org/0000-0003-0844-4469>, [oganezova@rambler.ru](mailto:oganezova@rambler.ru)

Ю.Г. Топалова, <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>, [juliaklukvina11@rambler.ru](mailto:juliaklukvina11@rambler.ru)

И.Г. Бакулин, <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, [igbakulin@yandex.ru](mailto:igbakulin@yandex.ru)

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

## Резюме

**Введение.** Хронический гастрит – одна из наиболее частых проблем в гастроэнтерологии и общей врачебной практике. В данном исследовании мы попытались проанализировать действия врачей-терапевтов в отношении пациентов с симптомами диспепсии, оценить, как различный симптомокомплекс влияет на выбор терапии и формулировку диагноза.

**Цель.** Выявить особенности постановки предварительного диагноза по симптомам, выяснить возможности врачей дифференцировать клинические синдромы, а также определить подходы к эмпирической терапии (на первом приеме) и следование стратегии «тестируй и лечи», направленной на выявление инфекции, вызванной *H. pylori*.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено методом CAWI (Computer-assisted Web Interviewing): каждый врач, давший согласие на участие в исследовании, получил ссылку для прохождения опроса и самостоятельно внес ответы на сформулированные исследователем типовые вопросы. В рамках опроса врачам было предложено описание трех профилей взрослых пациентов с подозрением на диагноз «гастрит», впервые обратившихся с жалобами. Пациенты отличались доминирующими синдромами. Пациент № 1 с болевым синдромом и симптомами диспепсии, пациент № 2 – с симптомами диспепсии и пациент № 3 – с болевым синдромом.

**Результаты.** В исследовании приняли участие 205 терапевтов из 33 городов России. Наиболее часто пациентам выставлялся предварительный диагноз «гастрит»: 50% врачей предположили гастрит для пациента № 1, 51% – для пациента № 2, 40% – для пациента № 3. Несмотря на однозначное описание симптомов замедленной моторики у пациентов № 1 и № 2, предполагаемые диагнозы чаще не отражают наличие этой проблемы. В то же время у пациентов № 1 и № 3 с вероятной симптоматикой гастрита в половине случаев врачи не предлагали проведение диагностики инфекции *H. pylori*. В случае выявления инфекции врачи предлагали назначение препаратов для эрадикации каждому пациенту, при этом наиболее популярной фармакологической группой были ИПП (91%). Однако каждый десятый врач предполагал проведение эрадикации без ИПП.

**Выводы.** Результаты опроса свидетельствуют о недостаточной осведомленности врачей-терапевтов о симптомах замедленной моторики. Это приводит к назначению симптоматической фармакотерапии, не обеспечивающей разрыв патогенетических механизмов.

**Ключевые слова:** гастрит, диспепсия, прокинетики, итоприда гидрохлорид, эмпирическая терапия

---

**Благодарности:** Авторы благодарят за помощь в подготовке текста публикации компанию Medical Adviser's Group в лице Я. Пахомова и И. Бодэ.

**Для цитирования:** Бакулина Н.В., Оганезова И.А., Топалова Ю.Г., Бакулин И.Г. Гастрит и диспепсия: два имени одной проблемы? Отношение преобладающих симптомов к синдромальной характеристике пациента с заболеваниями верхних отделов ЖКТ: результаты опроса врачей-терапевтов. *Медицинский совет*. 2021;(15):30–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-30-39>.

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

---

# Gastritis and dyspepsia: 2 names of one problem? Relations between predominant symptom and syndromal characteristics of upper GI disorders: results of a survey of physicians

Natalia V. Bakulina<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>, [ny\\_bakulina@mail.ru](mailto:ny_bakulina@mail.ru)

Inna A. Oganesova, <https://orcid.org/0000-0003-0844-4469>, [oganezova@rambler.ru](mailto:oganezova@rambler.ru)

Yulia G. Topalova, <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>, [juliaklukvina11@rambler.ru](mailto:juliaklukvina11@rambler.ru)

Igor G. Bakulin, <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igbakulin@yandex.ru

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

## Abstract

**Introduction.** Chronic gastritis is one of the most common problems in gastroenterology and general medical practice. In this study, we tried to analyze the actions of therapists in relation to patients with symptoms of dyspepsia, to assess how different symptom complex affects the choice of therapy and the diagnostics.

**Aim.** Identifying the process of a preliminary diagnosis by symptoms, determining the ability of physicians to differentiate clinical syndromes, and determining the approaches to empirical therapy at first visit and following the “test and treat” strategy aimed at identifying the *H. pylori* infection.

**Materials and methods.** The study was conducted using the CAWI (Computer-assisted Web Interview) method. Each physician who agreed to participate in the study received a link to take the survey and independently entered the answers to the questions formulated by the researcher. The descriptions of three profiles of adult patients with suspected gastritis diagnosis who applied for the first time were suggested: 1) a patient with a pain syndrome and dyspepsia symptoms; 2) a patient with dyspepsia symptoms; 3) a patient with a pain syndrome.

**Results.** The study involved 205 physicians from 33 cities of Russia. The most commonly assumed diagnosis was gastritis: 50% of responders suggested it for patient 1, 51% – for patient 2, and 40% – for patient 3. Despite the unambiguous description of the delayed motility symptoms in patients 1 and 2, the most commonly assumed diagnoses did not reflect the presence of a problem. At the same time, physicians did not conduct diagnostic tests for *H. pylori* infection in case of patients 1 and 3 with obvious symptoms of gastritis. In case of infection, physicians suggest prescribing eradication drugs to each patient, and the most popular pharmacological group suggested were PPIs (91%). However, every tenth physician suggested eradication without PPIs.

**Conclusion.** The results of the survey indicate a lack of awareness among therapists about the symptoms of delayed motility. This leads to the symptomatic pharmacotherapy, which does not provide the rupture of pathogenetic mechanisms.

**Key words:** gastritis, dyspepsia, prokinetics, itopride hydrochloride, empirical treatment

**Acknowledgements:** The Medical Adviser's Group, represented by Ya. Pakhomova and I. Bode, assisted in the preparation of the text of the publication.

**For citation:** Bakulina N.V., Oganesova I.A., Topalova Yu.G., Bakulin I.G. Gastritis and dyspepsia: 2 names of one problem? Relations between predominant symptom and syndromal characteristics of upper GI disorders: results of a survey of physicians. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(15):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-30-39>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Диспепсический синдром является самой частой причиной обращения пациента к гастроэнтерологу и терапевту. Что скрывается под маской диспепсических жалоб – органическая или функциональная патология? Судя по данным официальной статистики в Российской Федерации, хронический гастрит (ХГ) – наиболее часто встречающаяся нозология в амбулаторной врачебной практике [1, 2]. Следует отметить, что на сегодняшний день клинический диагноз гастрит ставится пациентам с разными патологическими состояниями и процессами. Эндоскопические признаки ХГ имеют низкую чувствительность, а некоторые из них характеризуются значительной вариабельностью и субъективностью [3]. По сложившейся практике после гастроскопии у абсолютного большинства пациентов в заключении врача-эндоскописта ставит диагноз «гастрит» или «поверхностный гастрит» и не выполняет биопсию слизистой желудка для морфологической верификации гастрита [2]. Единообразие в представлении докторов о заболевании ХГ не сформировано в полной мере.

В последнее время стали выделять особую нозологическую единицу – *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-ассоциированную диспепсию. В клинических рекомендациях отмечается, что у части больных диспепсический

синдром может быть обусловлен ХГ, ассоциированным с инфекцией, вызванной *H. pylori* [4]. Недооценка роли *H. pylori* может способствовать прогрессированию заболевания, развитию эрозивно-язвенного дефекта и повышать потенциальный риск развития рака желудка. Важно подчеркнуть, что диагностика у пациентов с подозрением на гастрит и функциональную диспепсию обязательно должна включать в себя уточнение *H. pylori*-статуса пациента. Для минимизации риска ложноотрицательных результатов следует учитывать возможное влияние лекарственных препаратов на результаты диагностических тестов. Так, назначение ИПП, антацидов, антибиотиков или препаратов висмута может привести к диагностической ошибке, несвоевременному лечению и ухудшить прогноз пациента.

Диагностический подход в случае диспепсических жалоб пациента у зарубежных коллег существенно отличается. В отсутствие морфологического подтверждения ХГ, в странах Европы пациенту устанавливается диагноз «неуточненная диспепсия» или «функциональная диспепсия» в соответствии с Римскими критериями IV [2].

Функциональная диспепсия (ФД) характеризуется гетерогенной патофизиологией [5]. В отличие от ХГ, ФД не сопровождается органическими изменениями, которые могут объяснить симптоматику. Изменения носят функциональный характер и могут быть обусловлены

замедленной моторикой или кислопродуцирующей функцией желудка. Распространенность неисследованной диспепсии в мире, по разным оценкам, может достигать до 20%, в особенности ей подвержены женщины, курильщики, а также пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные средства [6, 7]. ФД значительно ухудшает качество жизни пациентов [8]. ФД связана с нарушениями моторики, нарушенным опорожнением желудка, сниженной моторикой антравального отдела, нарушениями аккомодации желудка при приеме пищи [9–13]. Пациенты с замедленной моторикой, как правило, страдают в течение длительного времени. Причиной этому может быть несвоевременная диагностика моторных нарушений и, следовательно, нерациональный выбор фармакотерапии.

Таким образом, основные патогенетические механизмы у пациентов с предварительным диагнозом «гастрит» – это нарушение кислотности желудка, замедленная моторика и инфекция *H. pylori* [1]. Для устранения повышенной кислотности в лечении используются ингибиторы протонной помпы (ИПП), нарушения моторики – прокинетики, эрадикации хеликобактера – антимикробные препараты [2]. При этом назначение ИПП в качестве стартовой терапии затрудняет последующий диагностический поиск *H. pylori*.

В данном исследовании мы попытались проанализировать действия врачей-терапевтов в отношении пациентов с симптомами диспепсии, оценить, как различный симптомокомплекс влияет на выбор терапии и формулировку диагноза.

**Цель исследования** – выявить особенности постановки предварительного диагноза по симптомам, определить возможности врачей дифференцировать клинические синдромы, подходы к эмпирической терапии (на первом приеме) и следование стратегии «тестируй и лечи», направленной на выявление *H. pylori*-ассоциированной диспепсии и гастрита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В феврале-марте 2021 г. было проведено исследование для определения стереотипов при постановке диагноза «гастрит» и «функциональная диспепсия» в повседневной практике терапевтов у пациентов с диспептическими жалобами.

В опросе приняли участие 205 терапевтов из 33 городов России. Опрос был проведен методом Computer-assisted Web Interviewing (CAWI). Каждый врач, давший согласие на участие в исследовании, получил ссылку для прохождения опроса и самостоятельно внес ответы на сформулированные исследователем вопросы. Вопросы касались предварительной диагностики заболеваний у пациентов с гастроэнтерологическими жалобами, обращающихся впервые, а также методов терапии этих заболеваний (анкета представлена в сопроводительных материалах).

В рамках опроса врачам было предложено описание трех профилей взрослых пациентов с подозрением на диагноз «гастрит», впервые обратившихся с жалобами:

Пациент № 1 описывал болевой синдром и симптомы диспепсии (замедленной моторики): жалобы на тошноту, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области, боль в эпигастрии;

Пациент № 2 описывал симптомы диспепсии (замедленной моторики): жалобы на тошноту, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области;

Пациент № 3 испытывал болевой синдром: жалобы на длительную, ноющую, тянувшую и не связанную с приемом пищи боль в эпигастрии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В опросе приняли участие 205 терапевтов России, осуществляющих амбулаторную практику. 64% из них являются врачами муниципальных лечебно-профилактических учреждений, еще 31% работают в коммерческом сегменте, 5% совмещают практику в государственных и частных клиниках. Из 205 терапевтов 58 были из г. Москвы, 23 – из г. Санкт-Петербурга, 71 – из городов с населением более 1 млн человек, 53 – из городов с населением более 500 тыс. человек. В результате исследования были проанализированы следующие данные:

- встречаемость гастроэнтерологических жалоб у пациентов на первичном приеме;
- рейтинг диагнозов, которые предполагаются врачом на основании комбинации симптомов;
- перечень препаратов и их комбинаций, предполагаемых для терапии.

Чаще всего пациенты, обращающиеся к врачам с гастроэнтерологическими жалобами, имеют сразу несколько симптомов. Среднемесячное число пациентов, обращающихся к терапевту впервые с гастроэнтерологическими жалобами, составило 41 человек. Боль в эпигастрии, тяжесть в животе, вздутие в животе – наиболее часто встречающиеся симптомы у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями. Более половины пациентов страдали от боли в эпигастрии (23) и тяжести в животе (21), почти половина (18) – от вздутия живота, треть (13) – от тошноты. Часть пациентов (8) беспокоило раннее насыщение.

Ввиду того что проведенный опрос состоял из вопросов в свободной форме, близкие по смыслу ответы объединяли в одну категорию диагнозов. Так, в категорию «Гастрит» включали следующие диагнозы, указанные респондентами: хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, гастрит, хронический гастрит, гастродуоденит, хронический гастрит (обострение), острый гастрит, эрозивный гастрит, хронический гастродуоденит, поверхностный гастрит, атрофический гастрит, хронический гастродуоденит, гипоацидный гастрит, гастропатия, острый гастродуоденит, эрозивный гастрит, хронический гастродуоденит (обострение), гастрит со сниженной кислотностью, рефлюкс-гастрит, *H. pylori*, гастродуоденит, острый гастродуоденит (обострение), НПВС-гастропатия.

В категорию «Неуточненная диспепсия» определяли следующие диагнозы: функциональная диспепсия, диспепсия, неязвенная диспепсия, функциональное нарушение,

функциональная неязвенная диспепсия, диспепсия неуточненная, функциональное расстройство, посттранзиальный дистресс-синдром.

На рис. 1 представлено мнение врачей о диагнозе пациента № 1 (болевой синдром, симптомы замедленной моторики). Представлены ответы на вопрос: «Взрослый пациент, обратившийся впервые, с жалобами на тошноту, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области, боль в эпигастрии. Какой предварительный диагноз (диагнозы) можно предположить у такого пациента?» В качестве наиболее вероятного диагноза «гастрит» высказывалась половина респондентов. Выбор в пользу неуточненной диспепсии сделали 14% врачей. При этом неуточненную диспепсию, как один из возможных диагнозов, выбрали 28% врачей.

Несмотря на однозначное описание симптомов замедленной моторики, три наиболее часто предполагаемых диагноза не отражают наличие этой проблемы: 84% врачей отметило гастрит в качестве одного из возможных диагнозов, 45% – язвенную болезнь, 33% – панкреатит. Следует отметить, что среди изложенных симптомов для пациента № 1 отсутствуют характерные симптомы язвенной болезни и панкреатита.

Анализ ответа на вопрос: «Взрослый пациент, обратившийся впервые, с жалобами на тошноту, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области, боль в эпигастрии. Какие препараты вы порекомендуете пациенту на первичном приеме?» позволил выявить предпочтения докторов. Мнение врачей о подходах к лечению пациента № 1: ИПП (рабепразол, 43%); антациды (43%); панкреатин (42%).

Следует отметить, что в описании клинического случая отсутствует изжога, при этом врачи в 43% случаев назначают препараты из группы антацидов, которые главным образом борются именно с проявлениями изжоги (рис. 2).

В тех случаях, когда в качестве первого был предложен диагноз «неуточненная диспепсия» (14%), врачи выбирали итоприда гидрохлорид (59%). Однако большинство врачей предпочли иную терапию, в связи с чем в 62% случаев пациенты с жалобами на симптомы замедленной моторики (тяжесть, тошнота, раннее насыщение) остаются без терапии прокинетиками, рациональной при подобных симптомах.

Мнение врачей о диагнозе для пациента № 2 с симптомами замедленной моторики показаны на рис. 3. Представлены ответы на вопрос: «Взрослый пациент, обратившийся впервые, с жалобами на тошноту, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области. Какой предварительный диагноз (диагнозы) можно предположить у такого пациента?» Наиболее часто предполагаемый первый диагноз – «гастрит» (51%). Неуточненную диспепсию в качестве первого диагноза предположили 18% врачей. В качестве одного из диагнозов гастрит предположили 80% респондентов, а диспепсию – 34%.

Таким образом, при отсутствии жалоб на боль в эпигастрии доля врачей, предполагающих неуточненную диспепсию в качестве первого диагноза, возрастает, однако 66% врачей вовсе не предположили этот диагноз при очевидных для данного состояния проявлениях. Следует также отметить, что доля врачей, предполагающих диагноз гастрит для первого и второго профиля пациентов, эквивалентна (50–51%), хотя жалобы пациентов отличались.

Мнение врачей о подходах к лечению пациента № 2 (рис. 4) отражают ответы на вопрос: «Взрослый пациент, обратившийся впервые, с жалобами на тошноту, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области. Какие препараты вы порекомендуете пациенту на первичном приеме?». Анализ ответов показал, что 46% вра-

● **Рисунок 1.** Диагнозы, предложенные для пациента № 1 с болевым синдромом и симптомами замедленной моторики (тошнота, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области, боль в эпигастрии)

● **Figure 1.** Diagnoses suggested for patient № 1 with pain syndrome and delayed motility symptoms (nausea, early satiety, heaviness in epigastrium, epigastric pain)

### Первый диагноз



n = 205

### Рейтинг всех предложенных диагнозов

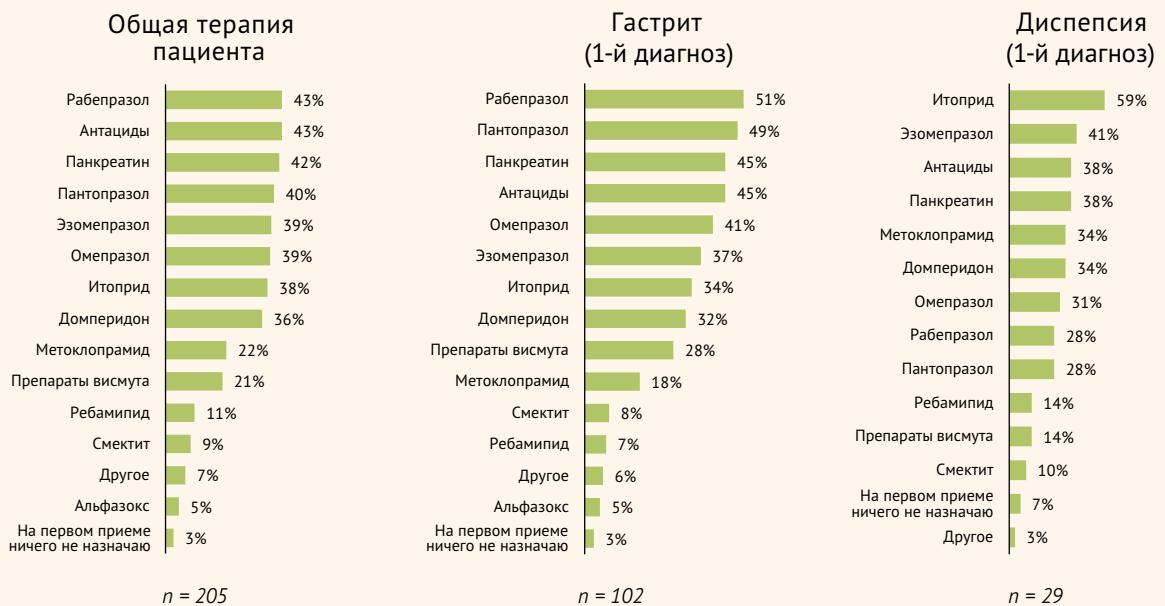


n = 205

- Заболевания желудка (без уточнения)
- Болезнь Крона
- Мезентериальный тромбоз
- Переедание
- Гастропатия
- Колит
- Кишечная инфекция
- Гастроэнтерит
- Бульбит
- Гастростаз
- ПТИ

● **Рисунок 2.** Варианты лечения, предложенные для пациента № 1 с болевым синдромом и симптомами замедленной моторики (тошнота, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области, боль в эпигастрии)

● **Figure 2.** Treatment options suggested for patient № 1 with pain syndrome and delayed motility symptoms (nausea, early satiety, heaviness in epigastrium, epigastric pain)



● **Рисунок 3.** Диагнозы, предложенные для пациента № 2 с симптомами замедленной моторики (тошнота, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области)

● **Figure 3.** Diagnoses suggested for patient № 2 with delayed motility symptoms (nausea, early satiety, heaviness in epigastrium)



чей рекомендовали использовать панкреатин, 42% – итоприда гидрохлорид, 34% – домперидон.

В случае предположения неуточненной диспепсии в качестве первого диагноза (36 врачей) 64% респондентов предлагали в качестве первого препарата итоприда гидрохлорид. В случае выбора гастрита в качестве первого диагноза 50% опрошенных предлагали начинать лечение панкреатином, а использовать про-

кинетик итоприда гидрохлорид предложили только 32% врачей. Таким образом, несмотря на симптом «раннее насыщение», врачи в 46% случаев назначали ферментные препараты без верификации ферментной недостаточности и без указания на переедание. В случае предположения «неуточненная диспепсия» первым диагнозом, прокинетик итоприда гидрохлорид занимал лидирующую позицию (64%).

Рисунок 4. Варианты лечения, предложенные для пациента № 2 с симптомами замедленной моторики (тошнота, раннее насыщение, тяжесть в эпигастральной области)

Figure 4. Treatment options suggested for patient № 2 with delayed motility symptoms (nausea, early satiety, heaviness in epigastrium)

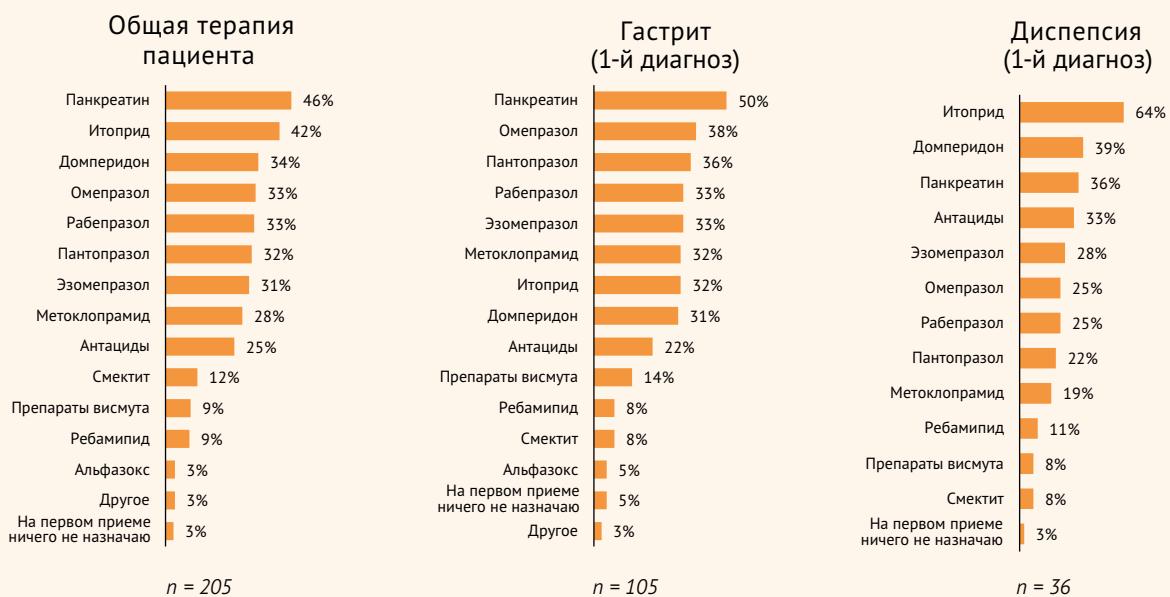
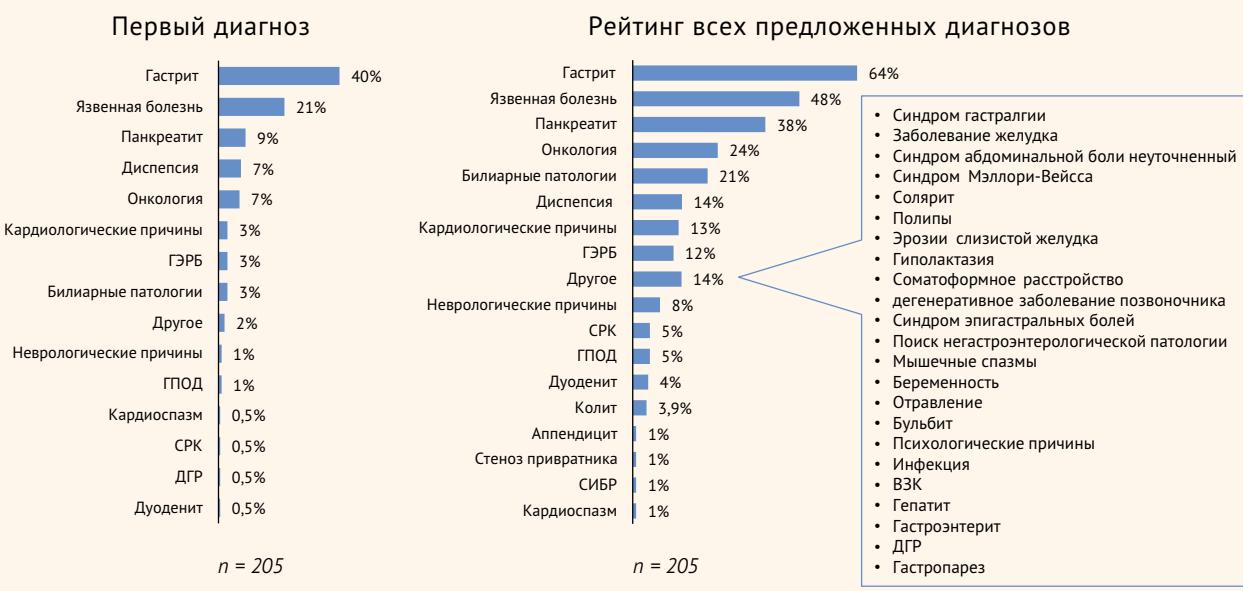


Рисунок 5. Диагнозы, предложенные для пациента № 3 с болевым синдромом (длительная, ноющая, тянувшая и не связанная с приемом пищи боль в эпигастрии)

Figure 5. Diagnoses suggested for patient № 3 with pain syndrome (prolonged, nagging, dragging pain and pain not related to eating in epigastrium)



Мнение врачей о диагнозе для пациента № 3 с болевым синдромом (ответ на вопрос: «Взрослый пациент, обратившийся впервые, с жалобами на боль в эпигастрии, при этом боль длительная, ноющая, тянувшая и не связана с приемом пищи. Какой предварительный диагноз (диагнозы) можно предположить у такого пациента?») представлено на рис. 5. Наиболее часто предполагаемым диагнозом и в этом случае оказался гастрит

(40%). Однако 21% респондентов выбрали в качестве первого диагноза язвенную болезнь, 9% врачей предложили панкреатит.

Таким образом, при акценте на боль врачи более часто предполагали язвенную болезнь и панкреатит, несмотря на четкое отсутствие связи болевого синдрома с приемом пищи. При лидирующих позициях диагноза «гастрит» для данного пациента было предложено много

● **Рисунок 6.** Варианты лечения, предложенные для пациента № 3 с болевым синдромом (длительная, ноющая, тянущая и не связанная с приемом пищи боль в эпигастрии)

● **Figure 6.** Treatment options suggested for patient № 3 with pain syndrome (prolonged, nagging, dragging pain and pain not related to eating in epigastrium)



альтернатив более серьезных патологий, в т. ч. онкологических и сердечно-сосудистых.

Мнение врачей о подходах к лечению пациента № 3 представлено на рис. 6. Данной категории больных врачи считали целесообразным назначить ИПП (рабепразол – 41%) и антациды – 38%, несмотря на отсутствие симптомов изжоги.

На рис. 6 представлены ответы на вопрос: «Взрослый пациент, обратившийся впервые, с жалобами на боль в эпигастрине, при этом боль длительная, ноющая, тянущая и не связана с приемом пищи. Какие препараты вы порекомендуете пациенту на первичном приеме?»

За рамками трех профилей пациентов в опроснике было предложено назначить пациентам исследование с целью выявления инфекции *H. pylori*. Оказалось, что чем шире спектр симптомов у пациента, тем выше было намерение врача заподозрить инфекцию: 70% опрошенных предложили провести диагностику пациенту № 1 (болевой синдром + замедленная моторика), 51% – пациенту № 3 (болевой синдром), 47% – пациенту № 2 (замедленная моторика). Каждый 5-й терапевт предложил направить пациента к гастроэнтерологу. Таким образом, у пациентов с очевидной симптоматикой гастрита в половине случаев врачи не предлагали проведение диагностики инфекции *H. pylori*. В случае выявления инфекции врачи предлагали назначение препаратов для эрадикации каждому пациенту, при этом наиболее популярной фармакологической группой были ИПП (91%). Однако каждый десятый врач предполагал проведение эрадикации без ИПП.

Половина опрошенных врачей (48%) отдали предпочтение схемам с амоксициллином, кларитромицином и ИПП. Некоторые врачи также предложили дополнить стандартную тройную терапию препаратами висмута

(25%). Треть опрошенных (35%) предложили использовать схемы с амоксициллином/клавуланатом, что необоснованно ввиду отсутствия у *H. pylori* выработки фермента бета-лактамазы и ведет к прогнозируемому ухудшению переносимости схемы эрадикации. Только 1% врачей предложил использовать стандартную квадротерапию в качестве основной схемы лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гастрит, функциональная диспепсия, *H. pylori*-ассоциированная диспепсия – диагнозы, имеющие четкую характеристику, однако в условиях реальной практики ввиду схожей клинической картины дифференциация на первичном приеме вызывает затруднения. В нашей стране сложилась привычная практика при первом контакте с необследованным пациентом, испытывающим боль в эпигастрине и/или диспепсию, использовать диагноз «гастрит».

Исходя из результатов данного исследования, можно заключить, что каждый второй пациент на приеме у врача-терапевта с жалобами на гастроэнтерологические симптомы испытывает проявления замедленной моторики желудка. В большинстве случаев врачи склонны ставить такому пациенту диагноз «гастрит». За диагнозом «гастрит» может скрываться множество различных патологических состояний. Следует четко определять природу и характер нарушений у каждого конкретного пациента. Несвоевременная или некорректная диагностика инфекции *H. pylori* может существенно ухудшить течение заболевания и прогноз пациента. Отсутствие внимания к проявлениям замедленной моторики не позволит добиться клинической ремиссии в полной мере. В связи с этим диагностические процедуры должны быть выполнены

в полном объеме, а назначение лекарственных препаратов – четко обоснованы с точки зрения патогенеза заболевания и лидирующего синдрома. Чаще всего пациенту с любыми проявлениями назначают ИПП, которые влияют на результаты диагностических тестов.

Для терапии моторных нарушений желудка единственным актуальным на сегодняшний день классом препаратов являются прокинетики, что доказано систематическим обзором и метаанализом, включавшим 29 исследований прокинетических агентов у пациентов с ФД. Прокинетики оказались достоверно эффективнее плацебо, общее улучшение симптомов при использовании прокинетиков наблюдалось у 40% пациентов с ФД против 26% в группе плацебо [14].

В России одобрено 3 препарата, относящихся к прокинетикам согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации Всемирной организации здравоохранения: метоклопрамид, домперидон и итоприда гидрохлорид. Применение некоторых прокинетиков имеет ряд ограничений. Длительное применение метоклопрамида и домперидона чревато значительными нежелательными явлениями: гинекомастией, галактореей, нарушениями менструального цикла, а также экстрапирамидными симптомами в случае метоклопрамида. Использование данных препаратов ограничивается 5–7 днями [15]. Ввиду хронического течения ФД и ХГ пациентам требуется длительная терапия, что делает необходимым взвешенный выбор прокинетика с позиции соотношения эффективности и безопасности применения препарата.

В отличии от метоклопрамида и домперидона, итоприда гидрохлорид возможно применять неопределенно долго. Длительность лечения определяется клинической ситуацией, не ограничена инструкцией по применению препарата. Эффективность итоприда гидрохлорида подтверждена множеством тщательно спланированных исследований, соответствующих критериям качественной клинической практики. В метаанализе X. Huang et al. [16] итоприда гидрохлорид показывает превосходство над домперидоном, мозапридом и плацебо-контролем в облегчении симптомов замедленной моторики. Недавно опубликованный метаанализ A.C. Ford et al. [17], рассматривающий различные фармакологические агенты для лечения симптомов диспепсии, показал, что итоприда гидрохлорид, в отличие от домперидона, оказывает значимый клинический эффект в сравнении с плацебо-контролем.

По результатам исследований, в т. ч. проведенных с включением российских пациентов, итоприда гидрохлорид включен в зарубежные российские клинические рекомендации [4].

В нашем исследовании, согласно результатам проведенного опроса, более половины всех пациентов с гастроэнтерологическими жалобами на приеме у терапевта составляют пациенты с симптомами замедленной моторики. Тяжесть в эпигастральной области превалировала среди жалоб и занимала лидирующие позиции наряду с эпигастральной болью. При этом в половине случаев врачи были склонны диагностировать «гастрит» (50–51% случаев). Большинство врачей воспринимало диагноз «гастрит» как легко протекающее заболевание. В то же

время данный диагноз следует оценивать синдромально, а при наличии признаков замедленной моторики назначать соответствующую терапию прокинетиками [1], причем как при диспепсии с преобладанием болей (синдром эпигастральной боли), так и при диспепсии с преобладанием ощущения тяжести и переполненности желудка (постпрандиальный дистресс-синдром). Прокинетические агенты способствуют физиологическому расслаблению верхних отделов ЖКТ и своевременному опорожнению желудка [1], ввиду чего играют важную роль в комплексной терапии как ФД, так и ХГ с диспепсическим синдромом.

В отсутствие результатов лабораторных исследований на основании жалоб пациента терапевты чаще всего были склонны предполагать сразу несколько диагнозов (в среднем 3 заболевания).

Патогенетически необоснованный выбор фармакотерапии может привести к удлинению течения заболевания или его ухудшению. Рациональный выбор фармакотерапии должен быть направлен на разрыв патогенетических звеньев заболевания. Вследствие чего отдельно следует отметить «гипериспользование» антацидов. У пациентов предложенных клинических профилей назначение антацидов при отсутствии симптомов изжоги приводит к перерасходу ресурсов здравоохранения, личных затрат пациента, существенно не влияет на качество жизни, но при этом не прерывает патологический процесс. Результаты опроса свидетельствуют о недостаточной осведомленности врачей-терапевтов о симптомах замедленной моторики. Это приводит к назначению симптоматической фармакотерапии, не обеспечивающей разрыв патогенетических механизмов.

Следует отметить, что в большинстве случаев (92–97%) терапевты назначали эмпирическую терапию до получения результатов диагностических тестов. При выборе стартового препарата на этапе диагностического поиска важно учитывать его возможное влияние на результаты тестов. Пациентам с подозрением на гастрит необходимо исключить присутствие инфекции *H. pylori* в рамках стратегии канцеропревенции. Несмотря на необходимость исследования на инфекцию *H. pylori*, большинство врачей были готовы назначить ИПП и антациды на первом приеме. Назначение ИПП, антибиотиков, препаратов висмута и антацидов может провоцировать ложноотрицательные результаты при тестировании на *H. pylori*. В ситуации первого приема пациента с подозрением на гастрит и при наличии симптомов замедленной моторики подходящим выбором являются препараты из группы прокинетиков, главным образом – итоприда гидрохлорид (Ганатон®), доказавший свою клиническую эффективность и являющийся единственным доступным на российском рынке прокинетиком без кардиотоксических эффектов, присущих другим представителям этой группы. Выбор корректной фармакотерапии при ФД и ХГ может быть затруднен, несмотря на рост распространенности данных заболеваний [18]. В то же время соответствующая терапия критически важна для последующего прогноза пациентов [18]. Диагноз «ФД» в России устанавливается относительно редко: как правило, врачи склонны устанавливать диагноз «ХГ» [19], что нашло свое под-

тверждение в данном исследовании. Дифференциальная диагностика между ФД и ХГ является непростым вопросом. Следует иметь в виду, что диагноз «гастрит» без морфологического исследования не имеет смысла, т. к. жалобы пациента в большинстве случаев носят функциональный и субъективный характер [1, 19].

Клинические проявления ХГ лишены нозоспецифичности, индивидуальны и могут вызывать как местные, так и общие расстройства, проявляющиеся в периоды обострений. Местные симптомы связаны в большей степени с нарушением эвакуации химуса из желудка и синдромом замедленной моторики, которая может быть одним из ведущих патогенетических факторов ХГ. Моторика желудка регулируется вегетативной нервной системой, влияющей на активность гладких мышц. Кроме того, в контроле эвакуации из желудка могут участвовать интерстициальные клетки Кахаля, например за счет механочувствительности, определенных типов нервно-мышечной передачи и участия в фазовых сокращениях антравального отдела желудка [20].

Симптомы замедленной моторики проявляются тяжестью и болевым синдромом в эпигастральной области, отрыжкой, тошнотой, рвотой. Тяжесть в эпигастральной области и изжогу при этом необходимо отличать от сим-

птомов других заболеваний (как связанных с нарушениями в работе пищеварительного тракта, так и, например, сердечно-сосудистых), а без гистологического исследования однозначно утверждать о наличии у пациента атрофии, эрозии или язвенного компонента невозможно.

## ВЫВОДЫ

Этиология ХГ, как правило, связана с инфекцией *H. pylori*, хотя и не исключает других причин хронического воспаления в желудке (например, аутоиммунной или химико-токсикологической природы) [21]. При выявлении инфекции *H. pylori* необходимо обязательное проведение соответствующей эрадикационной терапии в соответствии с рекомендациями РГА.

ФД и ХГ характеризуются комплексным патогенезом, механизмы которого до конца неясны. Как следствие, терапия пациентов с данными заболеваниями должна быть основана на международных рекомендациях и адаптирована к индивидуальным потребностям пациентов в соответствии с жалобами и индивидуальными рисками.

Поступила / Received 14.08.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2021  
Принята в печать / Accepted 03.09.2021



## Список литературы

1. Вялов С.С. Хронический гастрит: клинические варианты и лечение. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):103–109. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chronicheskiy-gastrit-klinicheskie-varianty-i-lechenie>.
2. Симаненков В.И., Вялов С.С. Хронический гастрит: инструкции по применению лекарственных препаратов. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):129–133. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017898129-133>.
3. Laine L, Cohen H, Sloane R, Marin-Sorensen M, Weinstein W.M. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc*. 1995;42(5):420–423. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(95\)70043-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(95)70043-9).
4. Ивашин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Карташов 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. Режим доступа: <https://www.gastro-r.ru/jour/article/view/123/98>.
5. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19): 1853–1863. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1501505>.
6. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–1057. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307843>.
7. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252–262. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30003-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30003-7).
8. Hantoro I.F., Syam A.F., Mudjaddid E., Setiati S., Abdullah M. Factors associated with health-related quality of life in patients with functional dyspepsia. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0913-z>.
9. Vanheel H., Carbone F., Valvekens L., Simren M., Tornblom H., Vanuytsel T. et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):132–140. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.499>.
10. Karamanolis G., Caenepeel P., Arts J., Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2006;130(2):296–303. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.019>.
11. Ly H.G., Weltens N., Tack J., Van Oudenhove L. Acute Anxiety and Anxiety Disorders Are Associated With Impaired Gastric Accommodation in Patients With Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1584–1591.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.03.032>.
12. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C., Numans M.E., Smout A.J., Hoes A.W. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: A meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):2028–2033. <https://doi.org/10.1023/a:1018803129779>.
13. Delgado-Aros S., Camilleri M., Cremonini F., Ferber I., Stephens D., Burton D.D. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1685–1694. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.006>.
14. Pittayanan R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233–243. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0258-6>.
15. Oh J.H., Kwon J.G., Jung H.K., Tae C.H., Song K.H., Kang S.J. et al. Clinical practice guidelines for functional dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):29–50. <https://doi.org/10.5056/jnm19209>.
16. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. Itriptide therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7371–7377. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7371>.
17. Ford A.C., Moayyedi P., Black C.J., Yuan Y., Veettil S.K., Mahadeva S. et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(1):8–21. <https://doi.org/10.1111/apt.16072>.
18. Yamawaki H., Futagami S., Wakabayashi M., Sakasegawa N., Agawa S., Higuchi K. et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):23–32. <https://doi.org/10.1177/204622317725479>.
19. Маев И.В., Самсонов А.А., Буеверов А.О., Кочетов С.А. Место прокинетиков в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии. *РМЖ*. 2010;(9):549. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto\\_prokinetikov\\_v\\_poslednih\\_algoritmah\\_diagnostiki\\_i\\_lecheniya\\_funktionalnoy\\_dispepsi/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto_prokinetikov_v_poslednih_algoritmah_diagnostiki_i_lecheniya_funktionalnoy_dispepsi/)#ixzz755z0qR1s.
20. Goyal R.K., Guo Y., Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(4):e13546. <https://doi.org/10.1111/nmo.13546>.
21. Минушкин О.Н. Хронический гастрит: представления, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2007;(3):71–76. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chronicheskiy-gastrit-predstavleniya-diagnostika-lechebnye-podhody>.

## References

1. Vyalov S.S. Chronic gastritis: clinical variants and threatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):103–109. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chronicheskiy-gastrit-klinicheskie-varianty-i-lechenie>.
2. Simanenkov V.I., Vyalov S.S. Chronic gastritis: instructions for use of medications. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(8):129–133. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017898129-133>.
3. Laine L., Cohen H., Sloane R., Marin-Sorensen M., Weinstein W.M. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc*. 1995;42(5):420–423. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(95\)70043-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(95)70043-9).
4. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123/98>.
5. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–1863. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1501505>.
6. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–1057. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307843>.
7. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252–262. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30003-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30003-7).
8. Hantoro I.F., Syam A.F., Mudjaddid E., Setiati S., Abdullah M. Factors associated with health-related quality of life in patients with functional dyspepsia. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0913-z>.
9. Vanheel H., Carbone F., Valvekens L., Simren M., Tornblom H., Vanuytsel T. et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):132–140. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.499>.
10. Karamanolis G., Caenepeel P., Arts J., Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2006;130(2):296–303. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.019>.
11. Ly H.G., Weltens N., Tack J., Van Oudenhove L. Acute Anxiety and Anxiety Disorders Are Associated With Impaired Gastric Accommodation in Patients With Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1584–1591.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.03.032>.
12. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C., Numans M.E., Smout A.J., Hoes A.W. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: A meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):2028–2033. <https://doi.org/10.1023/a:1018803129779>.
13. Delgado-Aros S., Camilleri M., Cremonini F., Ferber I., Stephens D., Burton D.D. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1685–1694. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.006>.
14. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233–243. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0258-6>.
15. Oh J.H., Kwon J.G., Jung H.K., Tae C.H., Song K.H., Kang S.J. et al. Clinical practice guidelines for functional dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):29–50. <https://doi.org/10.5056/jnm19209>.
16. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. Itopride therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7371–7377. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7371>.
17. Ford A.C., Moayyedi P., Black C.J., Yuan Y., Veettil S.K., Mahadeva S. et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(1):8–21. <https://doi.org/10.1111/apt.16072>.
18. Yamawaki H., Futagami S., Wakabayashi M., Sakasegawa N., Agawa S., Higuchi K. et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):23–32. <https://doi.org/10.1177/2040623317725479>.
19. Mayev I.V., Samsonov A.A., Bueverov A.O., Kochetov S.A. The place of prokinetics in the latest algorithms for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *RMZh = RMI*. 2010;(9):549. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto\\_prokinetikov\\_v\\_poslednih\\_algoritmah\\_diagnostiki\\_i\\_lecheniya\\_funktionalnoy\\_dyspepsi/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto_prokinetikov_v_poslednih_algoritmah_diagnostiki_i_lecheniya_funktionalnoy_dyspepsi/)#ixzz755z0QR1s.
20. Goyal R.K., Guo Y., Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(4):e13546. <https://doi.org/10.1111/nmo.13546>.
21. Minushkin O.N. Chronic gastritis: representations, diagnostics, therapeutic approaches. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2007;(3):71–76. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chronicheskiy-gastrit-predstavleniya-diagnostika-lechebnye-podhody>.

## Информация об авторах:

**Бакулина Наталья Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и клинической фармакологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; nv\_bakulina@mail.ru

**Оганезова Инна Андреевна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Ученый секретарь диссертационного совета, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; oganezova@rambler.ru

**Топалова Юлия Геннадьевна**, ординатор, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; juliaklukvina11@rambler.ru

**Бакулин Игорь Геннадьевич**, д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; igbakulin@yandex.ru

## Information about the authors:

**Natalia V. Bakulina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; nv\_bakulina@mail.ru

**Inna A. Oganesova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, Academic Secretary of the Dissertation Council, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; oganezova@rambler.ru

**Julia G. Topalova**, Resident, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; juliaklukvina11@rambler.ru

**Igor G. Bakulin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Medicine, Head of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; igbakulin@yandex.ru

# Современные подходы в фармакотерапии хронического гастрита

**В.В. Скворцов<sup>1</sup>✉, vskvortsov1@ya.ru, Л.В. Заклякова<sup>2</sup>, Б.Н. Левитан<sup>2</sup>, М.Ю. Болгова<sup>2</sup>, И.К. Закляков<sup>3</sup>, Э.А. Голиева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

<sup>2</sup> Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 127

<sup>3</sup> Областной клинико-диагностический центр Александро-Мариинской областной клинической больницы; 414056; Россия, Астрахань, ул. Татищева, д. 2

## Резюме

Определение гастрита основано на гистологических особенностях слизистой оболочки желудка. Это не эритема, наблюдаемая во время гастроскопии, и нет конкретных клинических проявлений или симптомов, определяющих ее. Современная классификация гастрита основывается на времени (острый и хронический), гистологических особенностях, анатомическом расположении и основных патологических механизмах. Острый гастрит, как правило, перерастет в хронический, если не лечить. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является наиболее распространенной причиной гастрита во всем мире. Однако от 60 до 70% *H. pylori*-отрицательных субъектов с функциональной диспепсией или неэррозивным гастроэзофагеальным рефлюксом также имеют гастрит. *H. pylori*-негативный гастрит рассматривается, когда пациент удовлетворяет всем четырем из этих критерии: отрицательное тройное окрашивание биоптатов слизистой оболочки желудка, отсутствие истории лечения *H. pylori*.

У этих пациентов причина гастрита может быть связана с курением табака, употреблением алкоголя и/или использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или стероидов. Другие причины гастрита включают в себя: аутоиммунный гастрит, связанный с антителами сывороточного антипариетального и антивнутреннего фактора; организмы, отличные от *H. pylori*, такие как *Mycobacterium avium intracellulare*, *Herpes simplex* и *Cytomegalovirus*; гастрит, вызванный кислотным рефлюксом; редкие причины гастрита включают коллагеновый гастрит, саркоидоз, эозинофильный гастрит и лимфоцитарный гастрит. Клиническая картина, лабораторные исследования, гастроскопия, а также гистологическое и микробиологическое исследование биоптатов тканей имеют важное значение для диагностики гастрита и его причин. Лечение гастрита, вызванного *H. pylori*, приводит к быстрому исчезновению полиморфно-ядерной инфильтрации и уменьшению хронического воспалительного инфильтрата с постепенной нормализацией слизистой оболочки. Другие виды гастрита следует лечить на основании их этиологии.

**Ключевые слова:** гастрит, тип С, рефлюкс, прокинетики, сорбенты, диета, витамин У, репаранты, сукральфат

**Для цитирования:** Скворцов В.В., Заклякова Л.В., Левитан Б.Н., Болгова М.Ю., Закляков И.К., Голиева Э.А. Современные подходы в фармакотерапии хронического гастрита. *Медицинский совет*. 2021;(15):40–47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-40-47>.

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

# Modern approaches to pharmacotherapy of chronic gastritis

**Vsevolod V. Skvortsov<sup>1</sup>✉, vskvortsov1@ya.ru, Liudmila V. Zaklyakova<sup>2</sup>, Boleslav N. Levitan<sup>2</sup>, Maria Yu. Bolgova<sup>2</sup>, Ivan K. Zaklyakov<sup>3</sup>, Ellina A. Golieva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

<sup>2</sup> Astrakhan State Medical University; 127, Bakuninskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

<sup>3</sup> Alexander Mariinsky Regional Clinical Hospital; 2, Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia

## Abstract

The definition of gastritis is based on the histological features of the gastric mucosa. This is not the erythema observed during gastroscopy, and there are no specific clinical manifestations or symptoms that determine it. The modern classification of gastritis is based on time (acute and chronic), histological features, anatomical distribution and the main pathological mechanisms. Acute gastritis will develop into chronic if left untreated. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is the most common cause of gastritis worldwide. However, from 60 to 70% *H. pylori*-negative subjects with functional dyspepsia or non-erosive gastroesophageal reflux were also found to have gastritis. *H. pylori*-negative gastritis is considered when a person meets all four of these criteria: negative triple staining of biopsies of the gastric mucosa, no history of treatment of *H. pylori*.

In these patients, the cause of gastritis may be associated with tobacco smoking, alcohol consumption and / or the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or steroids. Other causes of gastritis include autoimmune gastritis associated with antibodies of serum anti-parietal and anti-internal factor; organisms other than *H. pylori*, such as *Mycobacterium avium intracellulare*, *Herpes simplex* and *Cytomegalovirus*; gastritis caused by acid reflux; Rare causes of gastritis include collagen gastritis, sarcoidosis, eosinophilic gastritis and lymphocytic gastritis. The clinical picture, laboratory studies, gastroscopy, as well as histo-

logical and microbiological examination of tissue biopsies are important for the diagnosis of gastritis and its causes. Treatment of gastritis caused by *H. pylori* leads to the rapid disappearance of polymorphic-nuclear infiltration and a decrease in chronic inflammatory infiltrate with gradual normalization of the mucous membrane. Other types of gastritis should be treated based on their etiology.

**Keywords:** gastritis, type C, reflux, prokinetics, sorbents, diet, vitamin U, reparants, sukralfat

**For citation:** Skvortsov V.V., Zaklyakova L.V., Levitan B.N., Bolgova M.Yu., Zaklyakov I.K., Golieva E.A. Modern approaches to pharmacotherapy of chronic gastritis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):40–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-40-47>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический гастрит в большинстве случаев начинается с острого воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Причин острого гастрита очень много. Это химические, механические, термические и бактериальные факторы. Механизм развития гастрита сводится к повреждению поверхностных клеток и желез слизистой оболочки желудка и развитию в ней воспалительных изменений. Воспалительный процесс может ограничиваться поверхностным эпителием слизистой оболочки или распространяться на всю толщу слизистой оболочки и даже мышечный слой стенки желудка.

Гастрит может возникнуть при погрешности в питании, пищевых токсикоинфекциях, при воздействии некоторых лекарств (салцилаты, бутадион, бромиды, наперстянка, антибиотики, сульфаниламиды), пищевой аллергии (на землянику, грибы к др.), при нарушениях обмена веществ, ожогах [1].

Хронический гастрит – клинико-анатомическое понятие. Морфологические изменения слизистой оболочки неспецифичны, воспалительный процесс очаговый или диффузный. Характерны структурная перестройка слизистой с нарушением регенерации и атрофией, неспецифические клинические проявления, нарушения секреторной, моторной, частично инкрементарной функций. Частота хронического гастрита с каждым годом растет, к 70 годам он может быть у каждого человека в популяции, это полиэтиологическое заболевание, истинная причина его в полной мере неизвестна [2].

## ЭТИОЛОГИЯ

Гастрит бывает острым или хроническим. Причины гастрита можно обобщить следующим образом:

- *H. pylori*-ассоциированный гастрит.
- *H. pylori*-отрицательный гастрит.
- Аутоиммунный гастрит.
- Гастрит может быть результатом заражения организма, отличными от *H. pylori*, такими как *Mycobacterium avium-intracellulare*, энтерококковая инфекция, *Herpes simplex* и цитомегаловирус. Паразитический гастрит может возникнуть в результате криптоспоридиоза, *Strongyloides stercoralis* или инфекции анисакиоза.

- Гастрит может возникнуть в результате рефлюкса желчной кислоты.
- Лучевой гастрит.
- Гастрит, связанный с болезнью Крона (редкая причина гастрита).
- Коллагеновый гастрит.
- Эозинофильный гастрит.
- Связанный с саркоидозом гастрит: саркоидоз является мультисистемным заболеванием, характеризующимся наличием неказеозных гранулем.
- Лимфоцитарный гастрит: это редкая причина гастрита. Этиология лимфоцитарного гастрита остается неустановленной, но была предложена связь с инфекцией *H. pylori* или целиакией.
- Ишемический гастрит (редкое явление, связано с высокой смертностью).
- Связанный с васкулитом гастрит: заболевания, вызывающие системный васкулит, могут вызывать гранулематозную инфильтрацию желудка.
- Болезнь Менетрие: это заболевание характеризуется наличием крупных складок слизистой желудка, массивной фовеолярной гиперплазией поверхностных и железистых слизистых клеток, потерей белка при гастропатии, гипоальбуминемией, отеком слизистой у 20–100% пациентов и снижением секреции желудочной кислоты из-за потери париетальных клеток [3].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В западной популяции имеются данные о снижении заболеваемости инфекционным гастритом, вызванным *H. pylori*, с ростом распространенности аутоиммунного гастрита. Аутоиммунный гастрит чаще встречается у женщин и пожилых людей. Распространенность оценивается примерно от 2 до 5% [4].

Хронический гастрит остается относительно распространенным заболеванием в развивающихся странах. Распространенность инфекции *H. pylori* у детей в западной популяции составляет примерно 10%, в развивающихся странах – около 50% [5]. В развивающихся странах общая распространенность *H. pylori* варьируется в зависимости от географического региона и социально-экономических условий. Это примерно 69% в Африке, 78% – в Южной Америке и 51% – в Азии [6].

Социально-экономическая гигиена и гигиена окружающей среды являются основными факторами передачи инфекции *H. pylori* во всем мире. К этим факторам относятся гигиена, связанная с семьей, плотность домохозяйств и кулинарные привычки. Педиатрическое происхождение инфекции *H. pylori* в настоящее время считается основной детерминантой ассоциированного с *H. pylori* гастрита в сообществе [7].

## ПАТОГЕНЕЗ

Передача *H. pylori*-ассоциированного гастрита происходит фекально-оральным путем. *H. pylori* обладает несколькими факторами вирулентности, которые способствуют адгезии клеток (например, BabA/B, sabA, OipA), повреждению гастроцитов и разрушению плотных соединений (например, UreA/B), уклонению от иммунного ответа (например, LPS). В частности, связанный с цитотоксичным геном (CagA) считается мощным индуктором воспаления и коррелирует с развитием рака желудка [8].

Другим фактором, влияющим на патогенные эффекты *H. pylori*, являются особенности самого пациента. В патогенезе гастрита важную роль играют такие моменты, как полиморфизм генов, кодирующих высокие рецепторы или специфические цитокины. Инфекция *H. pylori* запускает выброс IL-8, который привлекает нейтрофилы, те выделяют оксирадикалы, что приводит к повреждению клеток желудка. Инфильтрация лимфоцитов также присутствует при инфекции *H. pylori* [9].

Прогрессирование от острого до хронического гастрита начинается в детстве как простое хроническое поверхностное мононуклеарное воспаление слизистой оболочки желудка, которое прогрессирует в течение лет или десятилетий до атрофического гастрита, характеризующегося потерей нормальных слизистых желез в антральном отделе, корпусе, глазном дне или всех отделах сразу [10].

Факторы, которые определяют прогрессирование к атрофическому гастриту и последствиям, таким как язвенная болезнь желудка или рак желудка, не совсем понятны и непредсказуемы. Однако вирус Эпштейна – Барр (EBV) и цитомегаловирус человека (HCMV) были идентифицированы в опухолях желудка, и ДНК-исследование при помощи PCR определило наличие HCMV в биопсиях пациентов с раком желудка, осложняющим хронический гастрит. Некоторые исследователи подтвердили участие EBV и *H. pylori* в развитии рака желудка у пациентов с хроническим гастритом. Они не нашли роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в онкогенезе желудка [11].

НПВП вызывают гастрит через ингибирование синтеза простагландинов. Простагландини отвечают за поддержание защитных механизмов слизистой оболочки желудка от повреждений, вызванных соляной кислотой.

Патогенез аутоиммунного гастрита фокусируется на двух теориях. Согласно первой теории, запускается иммунный ответ против антигена *H. pylori*, его антиген перекрестно реагирует с антигенами в белке протонно-

го насоса или внутренним фактором Касла, приводя к каскаду клеточных изменений и вызывая повреждения париетальных клеток и остановку секреции соляной кислоты, и, таким образом, эти клетки постепенно становятся атрофичными и не функционируют. Вторая теория предполагает, что аутоиммунное заболевание развивается независимо от инфекции *H. pylori*, и оно направлено против белков протонного насоса. Согласно обеим теориям, аутоиммунный гастрит является результатом сложного взаимодействия между генетической восприимчивостью и факторами окружающей среды, что приводит к иммунологической дисрегуляции с участием сенсибилизированных Т-лимфоцитов и аутоантител, направленных против париетальных клеток и внутреннего фактора [12].

## КЛИНИКА

Нет патогномоничных клинических проявлений гастрита. Описано внезапное начало боли в эпигастральной области, тошнота и рвота, сопровождающие острый гастрит. Многие люди не имеют симптомов или отмечают минимальные диспепсические симптомы. Если не лечить симптомы, может развиться хронический гастрит. Курение, употребление алкоголя, прием НПВП или стероидов, аллергия, лучевая терапия или расстройство желчного пузыря – все это следует учитывать. Анамнез воспалительных заболеваний кишечника, сосудистых расстройств или эозинофильных желудочно-кишечных расстройств может потребовать изучения, если причина гастрита не очевидна [13].

Наиболее распространенными начальными признаками для хронического и аутоиммунного гастрита являются: 1) гематологические нарушения, такие как анемия (дефицит железа), обнаруженная при плановом осмотре, 2) положительное гистологическое исследование биопсии желудка, 3) клиническое подозрение на основании наличия других аутоиммунных расстройств, неврологических симптомов (связанных с дефицитом витамина B12) или положительного семейного анамнеза [14]. Железодефицитная анемия обычно встречается на ранних стадиях аутоиммунного гастрита. Гипохлоргидрия, вызывающая нарушение всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и ранней тощей кишке, является основной причиной. Железодефицитная анемия может встречаться и при других типах хронического гастрита [15].

Аутоиммунный гастрит связан с другими аутоиммунными расстройствами (главным образом, заболеваниями щитовидной железы), включая тиреоидит Хашимото, а также с болезнью Аддисона, хронической спонтанной крапивницей, миастенией, сахарным диабетом типа 1, витилиго и периоральными кожными аутоиммунными расстройствами. Связь между хроническим атрофическим аутоиммунным гастритом и аутоиммунным заболеванием щитовидной железы в начале 1960-х годов получила название «тиреогастральный синдром» [16].

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз гастрита основывается на гистопатологическом исследовании тканей путем желудочной биопсии. Хотя анамнез и лабораторные анализы полезны, но именно эндоскопия и биопсия являются золотым стандартом в постановке диагноза, определении его нюансов, степени тяжести и причин.

Тесты, используемые для диагностики гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, делятся на две основные группы: 1) инвазивные методы (требующие гастроскопии и биопсии): они включают гистологическое окрашивание (гематоксилин-эозин, альциановый синий и др.), получение культуры микроорганизма, экспресс-тест на уреазу и молекулярное обнаружение (ДНК ПЦР), 2) неинвазивные методы (не требующие гастроскопии и биопсии): они включают тест на дыхание уреазой (<sup>13</sup>C-UBT), тест на фекальные антигены и серологию. Однако одновременное лечение ингибиторами протонного насоса приводит к ложноотрицательным результатам как в инвазивных, так и неинвазивных тестах [17]. Кроме того, пациенты, получавшие ингибиторы протонного насоса, обычно имеют отрицательное гистологическое окрашивание на *H. pylori*. Окрашивание биоптатов слизистой желудка методом иммуногистохимии рекомендуется для выявления *H. pylori*.

Серологические тесты для выявления антител против *H. pylori* не могут различить активную и перенесенную инфекцию.

Диагноз аутоиммунного гастрита очагов по лабораторно-гистологическому исследованию – это аутоантитела к внутреннему фактору и париетальным клеткам, повышенный уровень гастролина в сыворотке, уровень пепсиногена 1 в сыворотке и соотношение пепсиногена 1 к пепсиногену 2 [18].

Наиболее чувствительным сывороточным биомаркером при аутоиммунном гастрите являются антитела к париетальным клеткам (по сравнению с антителами к внутреннему фактору Касла).

Определение риска рака желудка при аутоиммунном гастрите осуществляется с помощью низкого уровня пепсиногена 1, низкого соотношения пепсиногена 1/пепсиногена 2, высокого уровня содержания сывороточного гастролина натощак, атрофического гастрита тела и дна желудка. У этих пациентов риск развития рака высок независимо от того, есть ли у них текущая инфекция *H. pylori*.

Пернициозная анемия представляет собой состояние макроцитарной анемии, связанной с низким уровнем кобаламина, и атрофического гастрита тела – дна желудка, вызванного антителами к париетальным клеткам или антителами к фактору Касла.

Другими тестами, которые могут быть необходимы для аутоиммунного гастрита, являются гастрин-17, IgG- и антиH-pylori-антитела, цитокины (такие как IL-8) и гренлин (пептид, высвобождающий гормон роста, который вырабатывается главным образом желудком) [19].

## ЛЕЧЕНИЕ

Из медикаментозных средств для лечения хронического гастрита применяют:

- При формах *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита рекомендуется эрадикация *Helicobacter pylori* в соответствии с рекомендациями Маастрихт V.
- Ингибиторы протонного насоса. Это лекарственные препараты, предназначенные для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта за счет снижения продукции соляной кислоты посредством блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонного насоса H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы. Относятся к антисекреторным препаратам.
- Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов. Это средства, предназначенные для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта за счет снижения продукции соляной кислоты посредством блокирования гистаминовых Н2-рецепторов париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Относятся к антисекреторным препаратам.
- Прокинетики. Они активизируют моторику пищеварительного тракта, а также обладают противорвотным эффектом. Такие препараты ускоряют опустошение желудка и кишечника, улучшают мышечный тонус ЖКТ, угнетают пилорический и эзофагеальный рефлюкс. Прокинетики назначают в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарствами.
- Селективные М-холинолитики. Это препараты группы атропина, которые блокируют продукцию соляной кислоты, подавляют секрецию желчи и ферментов. Использование таких препаратов позволяет расширять бронхи, снижать тонус, спазмы гладких мышц внутренних органов.
- Антациды. Предназначены для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта посредством нейтрализации соляной кислоты, входящей в состав желудочного сока. Стоит обратить внимание на препарат из этой группы сукральфат. В кислой среде желудка (при рН ниже 4) он распадается на алюминий и сульфат сахарозы; первый денатурирует белки слизи, а последний соединяется с ними, фиксируется на некротических массах язвенного поражения, образует защитную пленку, которая является барьером для действия пепсина, соляной кислоты и забрасываемой желчи. Адсорбирует желчные кислоты, продукты жизнедеятельности микрофлоры ЖКТ, уменьшает местный воспалительный процесс [20].

**Режим питания.** При обострении гастрита необходима щадящая диета. Больным гастритом противопоказаны шоколад, кофе, газированные напитки, алкоголь, консервы, концентраты и суррогаты любых продуктов, пряности, специи, а также продукция предприятий быстрого питания, блюда, провоцирующие брожение (молоко, сметана, виноград, черный хлеб), копченая, жирная и жареная пища, изделия из сдобного теста. При этом питание должно быть разнообразным и богатым белками и витаминами.

По окончании острого состояния питание должно становиться полноценным с соблюдением стимулирующего принципа в период ремиссии у больных с пониженной кислотностью. Рекомендуется дробный прием пищи, небольшими порциями по 5–6 раз в сутки [21].

В нашем случае немедикаментозное лечение вынесено на второе место после медикаментозного только по структуре, но не по значимости. При правильном и сбалансированном питании в наш организм с пищей поступает такое вещество, как витамин U. Витамин U, или метилметионинсульфоний, – порошок белого цвета с желтоватым оттенком, имеет специфический запах и обладает антиатеросклеротическим, противогистаминным и многими другими свойствами. Впервые это соединение было открыто в 1949 г. американским биологом Чини при исследовании сока капусты.

В процессе анализа ученый обнаружил, что входящий в состав сырых овощей неизвестный фактор помогает заживить язву желудка. Так был выделен витамин U, который получил название от английского слова «ulcus», что в переводе означает «язва». Витаминное вещество образуется из незаменимой алифатической серосодержащей  $\alpha$ -аминокислоты (метионина), служит донором метильных групп при биосинтезе адреналина, холина. Основное направление действия U-соединения – заживление слизистых оболочек внутренних органов. Благодаря данному свойству витамин получил также название антиязвенный фактор [22].

## ФУНКЦИИ МЕТИЛМЕТИОНИНА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Витамин U распознает, обезвреживает и выводит опасные для здоровья химические вещества. Одно из таких соединений – гистамин. Вещество выделяется в процессе воспалительных реакций в организме и увеличивает продуцирование желудочного сока, который приводит к «набуханию» стенок органов пищеварительного тракта и появлению болезненных ощущений. Способность нутриента обезвреживать гистамин улучшает работу ЖКТ и снижает выраженность симптомов следующих аллергических проявлений: пищевой интоксикации, сопровождающейся учащением стула, поллиноза – слезотечения и насморка при вдыхании пыльцы цветков, приступов удушья, бронхиальной астмы. Заживляет язвы, эрозии на слизистых оболочках, возникающие на органах желудочно-кишечного тракта. Нормализует уровень кислотности в желудке, улучшает пищеварение.

При недостаточной секреции желудка витамин U стимулирует выработку соляной кислоты, при повышенном продуцировании снижает агрессивность, подавляя ее образование. Таким образом, S-метилметионин защищает слизистую оболочку желудка, поддерживая физиологический уровень pH, что создает благоприятные условия для нормального переваривания пищи без повреждения стенок органа.

Благодаря перечисленным свойствам метилметионинсульфоний широко применяется в медицине для

лечения хронических заболеваний кожи (крапивницы, дерматитов, псориаза) и в косметологии. Крема и маски, содержащие витамин U, снимают покраснение кожи, стимулируют регенерацию эпидермиса, уменьшают видимость капилляров, насыщают клетки влагой и кислородом. Витамин U устраняет неровности кожи, повышает ее эластичность, выравнивает тон лица, избавляет от мимических морщин.

Метилметионинсульфоний улучшает обмен жиров, кровообращение в пораженных сосудах сердца, мозга. Помимо этого, нутриент защищает печень от повреждения, препятствует развитию атеросклероза, замещению печеночной ткани жиром. Борется с депрессией, выводит из невротических состояний. Витамин U применяется, когда стандартные психотропные препараты не дают положительного результата. Метилметионинсульфоний влияет на биосинтез адреналина и контролирует обмен холестерина в организме. Способствует выработке коллагена, защищая ткани от образования птоза, растяжек, рубцов, появляющихся в результате стремительного похудения. Также соединение уменьшает нагрузку на мочевой пузырь и очищает мочу от аммиака в процессе интенсивного сбрасывания лишних килограмм веса [23].

Антязвенный фактор рекомендуется принимать для лечения следующих болезненных состояний: хронического гепатита; холелитиаза; эзофагита; болезней Паркинсона, Альцгеймера; цирроза печени, синдрома Жильбера; язвы желудка, колита; сахарного диабета; диафрагмальной грыжи; атеросклероза; неврозов, психических расстройств; цистита; рассеянного склероза; хронического холецистита; желчнокаменной болезни; ожирения; дистрофии, вызванной нехваткой белка в организме после дизентерии; алкоголизма; наркомании; никотиновой зависимости; ран, травм, приобретенных в результате спортивных тренировок; преждевременного старения кожи и тканей.

Витамин U показан к употреблению женщинам для улучшения состояния волос, укрепления ногтевой пластины, улучшения тонуса кожи, облегчения протекания предменструального синдрома и снятия хронической усталости. Противопоказания к дополнительному употреблению S-метилметионина: выраженная печеночная или почечная недостаточность; гиперчувствительность к компонентам препарата; вирусный гепатит; дети до 6 лет; печеночная энцефалопатия. Редко на фоне приема метионина у больных развиваются побочные эффекты. К ним относятся: тошнота, рвота, аллергические высыпания на коже, зуд, неприятный привкус во рту и снижение артериального давления. Иногда у больных наблюдается тахикардия и спутанность сознания [24].

Суточная норма. Учитывая тот факт, что человеческий организм не продуцирует метилметионинсульфоний самостоятельно, важно обеспечить систематическое поступление антиязвенного вещества извне. Потребность человека в витамине U зависит от возраста, пола и варьируется в диапазоне от 100 до 300 мг в день. При беременности данный показатель равняется 200 мг в сутки,

во время интенсивных занятий спортом – 250, а в сезон соревнований (для бодибилдеров) возрастает до 450. В повышенных дозах полезного соединения нуждаются пациенты с проблемами пищеварительного тракта. Для данной категории людей важно обеспечить ежедневное поступление 200–400 мг витамина U в день. Предпочтительно, чтобы суточная норма витамина попадала в организм в естественном виде с растительной пищей. В медицинской практике применяется синтезированный искусственно метилметионинсульфония хлорид [25].

S-метилметионинсульфония хлорид обладает антиоксидантной активностью и способствует защите клеток печени, укреплению и защите слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от влияния агрессивных факторов, нормализации повышенной или пониженной кислотности желудочного сока, улучшению секреторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, нормализации моторики желудка и кишечника, активации процессов восстановления в слизистой оболочке желудка и кишечника на клеточном уровне, уменьшению проявления дискомфорта в ЖКТ, улучшению углеводного, белкового и липидного обмена в печени.

Благодаря способности отдавать свои метильные группы, необходимые для процессов синтеза, и влиянию на холиновый обмен, метилметионинсульфония хлорид стимулирует выработку муцина клетками слизистой оболочки ЖКТ, что способствует повышению ее защитной функции, активизирует процессы восстановления клеток слизистой оболочки желудка и кишечника, непосредственно стимулируя процесс регенерации клеток, что особенно важно при погрешностях в диете [26].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С., 34 года, поступила в гастроэнтерологическое отделение в июле 2019 г. с жалобами на боль в эпигастрии натощак, интенсивную, без иррадиации, уменьшающуюся после приема пищи, на тяжесть в желудке после приема небольшого количества пищи, тошноту в утренние часы, сухость, горечь во рту, отрыжку после еды, на кашеобразный стул 1–2 раза в день без патологических примесей.

Из расспроса по системам обращали на себя внимание жалобы на выраженную общую слабость, утомляемость.

При сборе анамнеза стало известно, что первые симптомы появились около года, когда стала беспокоить тошнота в утренние часы. Пациентка не обследовалась, не лечилась. Ухудшение самочувствия стала отмечать с конца мая 2019 г., когда без видимых причин появилась боль в эпигастрии натощак, кашеобразный стул 1–2 раза в день в утренние часы, сухость и горечь во рту, отрыжка после еды. Тошнота по утрам стала носить постоянный характер. Пациентка с этого времени отмечает потерю аппетита, в связи с чем похудела на 4 кг в течение месяца. Обратилась к гастроэнтерологу в поликлинику. При обследовании патологии в общем анализе крови,

мочи не выявлено. Функциональные пробы печени без патологических изменений. Амилаза крови, мочи в норме. Копрограмма – без патологических изменений.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Пищевод: слизистая оболочка пищевода бледно-розового цвета. Тонус его не изменен. Желудок: обычных размеров. Форма желудка не изменена. Стенки эластичные. Складки снижены по высоте, извиты. Перистальтика желудка замедлена. На всем протяжении слизистая оболочка гиперемирована. В препилорической области по передней стенке и малой кривизне видны единичные эрозии размером до 5–6 мм. Из слизистой антравального отдела и тела желудка выполнена биопсия. Пилорус зияет, в желудок поступает желчь. Двенадцатиперстная кишка: луковица двенадцатиперстной кишки овальной формы. Слизистая умеренно гиперемирована. Слизистая оболочка постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки умеренно гиперемирована.

Быстрый уреазный тест: отрицательный.

Гистологическое исследование. Биопсия слизистой оболочки антравального отдела: хронический гастрит, хеликобактер-негативный, без атрофии желез, без кишечной метаплазии, активность слабая.

Заключение: рефлюкс-гастрит (тип С) с тотальным поражением желудка (пангастрит), патологические изменения умеренные. Хронические эрозии антравального отдела. Дуодено-гастральный рефлюкс. Проксимальный дуоденит.

Было принято решение назначить лечение в виде курсового применения монотерапии метилметионинсульфония хлоридом в таблетках, что привело к значительному снижению уровня гиперемии всей слизистой желудка и проксимального отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК), повышению эпителизации эрозий в антравальном отделе желудка, нормализации моторики желудка и ДПК, с повышением тонуса пилоруса, что сопровождалось уменьшением рефлюкса желчи, улучшением общего самочувствия больной, полностью купировались боли в животе. При контрольной ФГС через 14 дней терапии – полная эпителизация всех эрозий, отмечалась тенденция к нормализации массы тела, уменьшились проявления астении [16, 17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический гастрит нередко является результатом дальнейшего развития острого гастрита, однако может и медленно развиваться под влиянием различных факторов (повторные и длительные нарушения питания, употребление острой и грубой пищи, пристрастие к горячей пище, плохое разжевывание, еда всухомятку, употребление крепких спиртных напитков).

Причиной хронического гастрита могут быть качественно неполноценное питание (особенно дефицит белка, железа и витаминов); длительный бесконтрольный прием медикаментов, обладающих раздражающим действием на слизистую оболочку желудка (салцилаты, бутадион, преднизолон, некоторые антибиотики, сульфа-

ниламиды и др.); производственные вредности (соединения свинца, угольная, металлическая пыль и др.); заболевания, вызывающие кислородное голодание тканей (хроническая недостаточность кровообращения, анемия); интоксикации при заболеваниях почек, подагре (при которых слизистой оболочкой желудка выделяется мочевина, мочевая кислота, индол, скатол и др.); действие токсинов при инфекционных заболеваниях. В 75% случаев хронический гастрит сочетается с хроническим холециститом, аппендицитом, колитом и другими заболеваниями органов пищеварения.

Наиболее частыми симптомами хронического гастрита являются ощущение давления и распирания в подложечной области после еды, изжога, тошнота, иногда тупая боль, снижение аппетита, неприятный вкус во рту. Чаще всего кислотность желудочного сока снижается. В молодом возрасте, преимущественно у мужчин, кислотность желудочного сока может быть нормальной и даже повы-

шенной. Характерны боль, нередко изжога, отрыжка кислым, ощущение тяжести в подложечной области после еды, иногда – запоры.

Для лечения необходимо рекомендовать метилметионинсульфония хлорид (витамин U), который является эффективным методом защиты слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта. Принцип его действия заключается в обволакивании стенок желудка на клеточном уровне. За счет данного свойства поступающие в организм токсичные вещества и жирная пища не соприкасаются с органом, тем самым не нарушая его структуру. Постепенно поврежденные ранее клетки полностью возобновляются благодаря регенерирующей функции. В завершение курса лечения исчезает боль, дискомфорт и метеоризм в области желудка.

Поступила / Received 20.04.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2021  
Принята в печать / Accepted 20.06.2021



### Список литературы / References

1. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2014;61:1–241. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715068/>.
2. Varbanova M., Frauenschläger K., Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(6):1031–1042. <https://doi.org/10.1016/j.bpr.2014.10.005>.
3. Bacha D., Walha M., Ben Slama S., Ben Romdhane H., Bouraoui S., Bellil K. et al. Chronic gastritis classifications. *Tunis Med.* 2018;96(7):405–410. <https://www.latunisiemedicale.com/article-medicamente-tunisie.php?article=3412>.
4. Telaranta-Keerie A., Kara R., Paloheimo L., Häkkinen M., Sipponen P. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(9):1036–1041. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.487918>.
5. Lahner E., Zagari R.M., Zullo A., Di Sabatino A., Meggio A., Cesaro P. et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis.* 2019;51(12):1621–1632. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.09.016>.
6. Fang J.Y., Liu D.Y., Ren J.L., Li Y.Q., Chen X.Y. et al. Chinese consensus on chronic gastritis (2017, Shanghai). *J Dig Dis.* 2018;19(4):182–203. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12593>.
7. Sabbagh P., Javanian M., Koppolu V., Vasigala V.R., Ebrahimpour S. Helicobacter pylori infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(6):1035–1045. <https://doi.org/10.1007/s10009-019-03502-5>.
8. Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., Sacchi D., Oblitas W.J., Naccarato A.G. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter.* 2019;24(2):e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.12571>.
9. Honarmand-Jahromy S., Siavoshi F., Malekzadeh R., Nejad Sattari T., Latifi-Navid S. Reciprocal impact of host factors and Helicobacter pylori genotypes on gastric diseases. *World J Gastroenterol.* 2015;21(31):9317–9327. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9317>.
10. Chitapanarux T., Jesadaporn P., Chitapanarux N., Lertprasertsuke N. Chronic gastritis according to age and Helicobacter pylori in Thailand: histopathological patterns. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(3):228–233. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1869820>.
11. Rugge M., Genta R.M., Fassan M., Valentini E., Coati I., Guzzinati S. et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1621–1628. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0353-8>.
12. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(13–14):424–430. <https://doi.org/10.1007/s10354-016-0515-5>.
13. Pennelli G., Grillo F., Galuppin F., Ingravallo G., Pilozzi E., Rugge M. et al. Gastritis: update on etiological features and histological practical approach. *Pathologica.* 2020;112(3):153–165. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-163>.
14. Zhu J.Y., Zhai H.H., Li P. Diagnosis and follow-up of chronic atrophic gastritis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020;59(1):71–74. <https://doi.org/10.3760/cma.j.is-sn.0578-1426.2020.01.013>.
15. Lenti M.V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B.H., Genta R.M. et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>.
16. Cellini M., Santaguida M.G., Virili C., Capriello S., Brusca N., Gargano L., Centanni M. Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:92. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00092>.
17. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
18. Tsuboi M., Niikura R., Hayakawa Y., Hirata Y., Ushiku T., Koike K. Distinct Features of Autoimmune Gastritis in Patients with Open-Type Chronic Gastritis in Japan. *Biomedicines.* 2020;8(10):419. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100419>.
19. Kasai C., Sugimoto K., Moritani I., Tanaka J., Oya Y., Inoue H. et al. Changes in plasma ghrelin and leptin levels in patients with peptic ulcer and gastritis following eradication of Helicobacter pylori infection. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):119. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0532-2>.
20. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
21. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Львова Н.В., Скибина Ю.С., Иневатова В.С. Хронический гастрит: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2020;92(8):18–23. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000693>. Minushkin O.N., Zverkov I.V., Lvova N.V., Skibina Y.S., Inevatova V.S. Chronic gastritis: modern state of the problem. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(8):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000693>.
22. Kim W.S., Kim W.K., Choi N., Suh W., Lee J., Kim D.D. et al. Development of S-Methylmethionine Sulfonium Derivatives and Their Skin-Protective Effect against Ultraviolet Exposure. *Biomol Ther (Seoul).* 2018;26(3):306–312. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.109>.
23. Gezginci-Oktayoglu S., Turkyilmaz I.B., Ercin M., Yanardag R., Bolkent S. Vitamin U has a protective effect on valproic acid-induced renal damage due to its anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrotic properties. *Protoplasma.* 2016;253(1):127–135. <https://doi.org/10.1007/s00709-015-0796-3>.
24. Кручинина Т.В., Махова А.А., Ших Е.В., Дроздов В.Н. С-метилметионин (витамин U): экспериментальные исследования и клинические перспективы. *Вопросы питания.* 2018;87(5):70–76. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10055>. (In Russ.) Kruchinina T.V., Makhova A.A., Shikh E.V., Drozdrov V.N. S-methylmethionine (vitamin U): experimental studies and clinical perspective. *Voprosy pitanii = Problems of Nutrition.* 2018;87(5):70–76.
25. Patel A.D., Prajapati N.K. Review on biochemical importance of vitamin-U. *J Chem Pharm Res.* 2012;4(1):209–215. Available at: <https://www.jcpr.com/articles/review-on-biochemical-importance-of-vitaminu.pdf>.
26. Lee N.Y., Park K.Y., Min H.J., Song K.Y., Lim Y.Y. et al. Inhibitory Effect of Vitamin U (S-Methylmethionine Sulfonium Chloride) on Differentiation in 3T3-L1 Pre-adipocyte Cell Lines. *Ann Dermatol.* 2012;24(1):39–44. <https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.1.39>.

**Информация об авторах:**

**Скворцов Всеволод Владимирович**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>; vskvortsov1@ya.ru

**Заклякова Людмила Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 127; <https://orcid.org/0000-0002-4033-1619>; zaklagma@yandex.ru

**Левитан Болеслав Наумович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 127; <https://orcid.org/0000-0001-6725-8290>; bolev@mail.ru

**Болгова Мария Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 127; <https://orcid.org/0000-0002-4783-3590>; marybolgova@gmail.com

**Закляков Иван Константинович**, к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики Областного клинико-диагностического центра, Александро-Мариинская областная клиническая больница; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1436-6498>; ivanzakl@mail.ru

**Голиева Эллина Альбертовна**, студентка 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, пл. Павших Борцов, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6433-9068>; golieva133@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Vsevolod V. Skvortsov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>; vskvortsov1@ya.ru

**Liudmila V. Zaklyakova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department Faculty Therapy and Occupational Diseases with a Postgraduate Course Educational, Astrakhan State Medical University; 127, Bakuninskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4033-1619>; zaklagma@yandex.ru

**Boleslav N. Levitan**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a Course Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University; 127, Bakuninskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6725-8290>; bolev@mail.ru

**Maria Yu. Bolgova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department Faculty Therapy and Occupational Diseases with a Postgraduate Course Educational, Astrakhan State Medical University; 127, Bakuninskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4783-3590>; marybolgova@gmail.com

**Ivan K. Zaklyakov**, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Department Ultrasound Diagnostics of the Regional Clinical Diagnostic Center, Alexander Mariinsky Regional Clinical Hospital; 2, Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1436-6498>; ivanzakl@mail.ru

**Ellina A. Golieva**, 6<sup>th</sup> Year Student of General Medicine Faculty, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6433-9068>; golieva133@yandex.ru

# Диагностика ларингофарингеального рефлюкса: обзор

И.Б. Анготоева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6247-619X>, [angotoeva@mail.ru](mailto:angotoeva@mail.ru)

А.К. Айларов<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9805-8566>, [dr.ailarov@yandex.ru](mailto:dr.ailarov@yandex.ru)

С.Я. Косяков<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>, [serkosykov@yandex.ru](mailto:serkosykov@yandex.ru)

И.Д. Лоранская<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>, [gastromapo@yandex.ru](mailto:gastromapo@yandex.ru)

Е.Е. Румянцева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0923-8424>, [rum\\_e@mail.ru](mailto:rum_e@mail.ru)

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Андромед-клиника; 630005, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42, оф. 321

## Резюме

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) является актуальной, современной проблемой для практики лор-врача, так как большинство жалоб приводит пациента в первую очередь к оториноларингологу. ЛФР – это внепищеводное проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которое приводит к рецидивирующему течению симптомов, возникающих в результате непосредственного действия желудочного содержимого на слизистую оболочку гортаноглотки при попадании через верхний пищеводный сфинктер, а также снижению качества жизни. Пациенты с ЛФР составляют от 4 до 10% амбулаторных пациентов, посещающих лор-врача. Основная проблема при установлении диагноза ЛФР связана с отсутствием золотого стандарта диагностики, которая может привести к назначению неправильного, неэффективного лечения. Существуют значительные разногласия по поводу подходящего способа диагностики ЛФР. К методам диагностики ГЭРБ, проводимой гастроэнтерологами, относятся: оценка жалоб, сбор анамнеза, эзофагогастродуоденоскопия, внутрипищеводная рН-метрия, манометрия пищевода, импеданс-рН-метрия с размещением двух зондов – в пищеводе и глотке, рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием, желудочно-пищеводная сцинтиграфия, ультразвуковое исследование брюшной полости, а также определение пепсина в слюне. Но остается открытый вопрос: позволяют ли все эти методы исследования установить наличие ЛФР. Интерпретация существующих исследований затруднена из-за неопределенных диагностических критериев ЛФР, различных показателей ответа на лечебные мероприятия и значительного эффекта лечения плацебо. Поэтому методы диагностики ЛФР требуют дальнейшего изучения и разработки.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, эзофагогастродуоденоскопия, 24-часовая рН-метрия, манометрия, пепсин

**Для цитирования:** Анготоева И.Б., Айларов А.К., Косяков С.Я., Лоранская И.Д., Румянцева Е.Е. Диагностика ларингофарингеального рефлюкса: обзор. *Медицинский совет*. 2021;(15):48–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-48-57>.

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

# Laryngopharyngeal reflux diagnostics: review article

Irina B. Angotoeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6247-619X>, [angotoeva@mail.ru](mailto:angotoeva@mail.ru)

Anatoliy K. Aylarov<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9805-8566>, [dr.ailarov@yandex.ru](mailto:dr.ailarov@yandex.ru)

Sergey Ya. Kosyakov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>, [serkosykov@yandex.ru](mailto:serkosykov@yandex.ru)

Irina D. Loranskaya<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>, [gastromapo@yandex.ru](mailto:gastromapo@yandex.ru)

Elena E. Rumyantseva<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0923-8424>, [rum\\_e@mail.ru](mailto:rum_e@mail.ru)

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> Andromed-Clinic; 42, 321 Office, Gogol St., Novosibirsk, 630005, Russia

## Abstract

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is an actual, modern problem for the practice of an ENT doctor, because majority of complaints lead the patient, first of all, to an otorhinolaryngologist. LPR is an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease (GERD), which leads to a recurrent course of symptoms resulting from the direct action of gastric contents on the mucous membrane of the laryngopharynx when ingested through the upper esophageal sphincter, as well as a decrease in the quality of life. Patients with LPR represent 4% to 10% of outpatients visiting an ENT physician. The main problem of diagnosing of LPR is that there are not any exact researches for this disease, such as PCR-test or biopsy. GERD diagnostic methods performed by gastroenterologists include: assessment of complaints, esophagogastroduodenoscopy (EGDS), intraesophageal pH-metry, esophageal manometry, impedance-pH-metry with the placement of 2 probes in the esophagus and pharynx, gastrointestinal fluoroscopy (GI) with barium, gastroesophageal scintigraphy, abdominal ultrasound (abdominal ultrasound), and pepsin test. All these tests are widely using for diagnosis and sometimes helps us. But the question remains: do all these research methods allow to establish the presence of LPR? Interpretation of existing studies is difficult due to the ambiguous diagnostic criteria for LPR, varying rates of response to treatment, and the significant effect of placebo treatment. Therefore, diagnostic methods for LPR require further study and development.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, esophagogastroduodenoscopy, 24-hour pH-metry, manometry, pepsin

**For citation:** Angotoeva I.B., Aylarov A.K., Kosyakov S.Ya., Loranskaya I.D., Rumyantseva E.E. Laryngopharyngeal reflux diagnostics: review article. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(15):48–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-48-57>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) – одно из самых распространенных заболеваний в практике врача-оториноларинголога. Под термином ЛФР понимают воспалительное заболевание гортани и глотки, которое вызывается забросом содержимого желудка или двенадцатиперстной кишки через нижний пищеводный сфинктер, пищевод и верхний пищеводный сфинктер в глотку и гортань. ЛФР рассматривается в качестве вне-пищеводного проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и приводит к рецидивирующему течению симптомов, которые возникают в результате непосредственного действия желудочного содержимого на слизистую оболочку гортаноглотки при попадании через верхний пищеводный сфинктер [1, 2]. ЛФР является довольно распространенной проблемой среди амбулаторных пациентов и может поражать от 4 до 10% амбулаторных пациентов, посещающих лор-врача [3], до 75% пациентов с рефрактерными симптомами со стороны лор-органов [4]. Пациенты предъявляют следующие жалобы: осиплость, ощущение комка или чувство ино-родного тела в горле, откашливание, дисфагию, кашель, боль в горле и чрезмерное выделение мокроты [5]. Также наблюдается снижение качества жизни. Исследования с использованием опросников SF-36 (The Short Form-36 Health Survey) и GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) показывают, что у пациентов с ЛФР значительно снижено качество жизни. При консервативном лечении ЛФР большинство показателей SF-36 улучшаются через 12 нед. после начала применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [6]. Сравнительный анализ показателей по опроснику GSRS также продемонстрировал положительные изменения.

Однако классические симптомы ГЭРБ, такие как изжога, отрыжка, боль за грудиной, редко беспокоят этих пациентов. ГЭРБ – небезобидное заболевание. У таких пациентов возникают структуры пищевода, пищевод Баретта и аденокарцинома пищевода [7]. Кроме ЛФР встречаются и другие вне пищеводные проявления ГЭРБ. К ним относятся: легочный синдром (постоянный кашель, рецидивирующие пневмонии, хронический бронхит, рефлюкс-индцированная бронхиальная астма (состояние, при котором приступы возникают вследствие попадания желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева, а также происходит раздражение пищевода и, как следствие, возникает рефлекторный спазм бронхов)); стоматологический синдром (кариес зубов, афтозный стоматит, глоссит, гингивит) и проявления со стороны

сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, аритмия, тахикардия) [3].

Симптомы ЛФР появляются в результате действия двух механизмов. Прямой механизм включает раздражение слизистой оболочки гортани рефлюксом из-за воздействия на ткани желудочного содержимого, которое содержит соляную кислоту, пепсин и желчные кислоты. Косвенный механизм включает раздражение других структур, чаще всего нижнего отдела пищевода, рефлюктом, который не достигает тканей гортани. Это раздражение вызывает гортанные рефлексы, которые затем вызывают симптомы раздражения вагуса (хронический кашель, астматические симптомы, бронхоспазм). Независимо от пути механизма такие факторы, как тонус покоя верхнего и нижнего сфинктеров пищевода, а также продолжительность и величина повышения внутрибрюшного давления, важны для создания рефлюктом.

Несмотря на то что влияние содержимого желудка является общим как для ЛФР, так и для ГЭРБ, существует много различий, что делает ЛФР отдельной клинической единицей. К классическим симптомам ГЭРБ относятся изжога, боль в груди и отрыжка. Причем изжога наблюдается менее чем у 40% пациентов с ЛФР. При эзофагостротуденоскопии (ЭГДС) у большинства пациентов с ГЭРБ наблюдаются признаки эзофагита [3], чего нельзя сказать о пациентах с ЛФР – лишь у 25% пациентов наблюдается эзофагит [3]. Считается, что ГЭРБ в первую очередь связана с дисфункцией нижнего сфинктера пищевода и возникает в основном в положении лежа. Напротив, у пациентов с ЛФР прежде всего наблюдается дисфункция верхнего сфинктера пищевода, которая в основном возникает в вертикальном положении, чаще во время физических нагрузок (например, наклоны, упражнения) [3, 8]. Есть предположения, что частота нарушения моторики пищевода при ЛФР ниже, чем при ГЭРБ [9].

Для появления симптомов ЛФР необходимо гораздо меньшее количество воздействий желудочного содержимого, чем при ГЭРБ. [10]. Исследование на свиньях *in vitro* продемонстрировало, что пепсин сохраняет свою повреждающую активность до pH, равного 6. Это означает, что когда гортань подвергается воздействию пепсина после эпизода рефлюкса, это способствует продолжению повреждения эпителия еще долгое время после того, как поверхность уже очистилась. При проведении двойной pH-метрии положительными тестами на рефлюкс считаются падение pH-среды ниже 4, слизистая оболочка гортани повреждается при значении pH выше 4. Поэтому важно понимать, что между состоянием эпителия и физиологией пищевода и гортани есть существенные отли-

чия [11, 12]: у гортани отсутствует возможность производить перистальтические движения для своевременного избавления от содержимого желудка, как у пищевода, что позволяет кислоте и пепсину оставаться на месте дольше, вызывая дальнейшее раздражение. Эпителий гортани тонкий и по своей природе плохо приспособлен для борьбы с едкими химическими повреждениями от пепсина и кислоты [11]. К примеру, в пищеводе находится карбоангидраза, которая является фундаментально важным ферментом в регуляции pH и транспорте углекислого газа. Ее основная функция – катализировать гидратацию углекислого газа с образованием бикарбоната, который нейтрализует соляную кислоту. Карбоангидраза может обеспечивать защиту слизистой оболочки в виде ионов бикарбоната. Активный насос перекачивает бикарбонат во внеклеточное пространство пищевода, где он нейтрализует рефлюксную соляную кислоту ферментом. В выше-расположенной гортани подобные защитные механизмы отсутствуют [11], и даже один эпизод рефлюкса в глотку может вызвать симптомы ЛФР.

Поэтому для пищевода и гортани существуют разные значения верхнего предела нормы. Для пищевода нормой считается до 50 случаев рефлюкса в день, а для гортани более 4 случаев рефлюкса не является нормой. При экспериментальном местном нанесении кислоты на слизистые оболочки гортани три раза в неделю выявлены видимые повреждения [3].

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Основная проблема при установлении диагноза ЛФР связана с отсутствием золотого стандарта диагностики, которая может привести к назначению неправильного, неэффективного лечения. Как показывает практика, при боли в горле различной этиологии часто назначаются системные антибиотики без показаний. Так, авторы одного из исследований, проанализировав данные амбулаторных карт 1333 больных (493 мужчины и 840 женщин в возрасте от 16 до 76 лет) с болями в горле в семи городах России, доказали, что при амбулаторном лечении таких пациентов практически всегда назначаются антибиотики: причем почти в половине случаев используется ампициллин, далее по частоте применения следуют эритромицин, ципрофлоксацин, доксициклин, амоксициллин, мидекамицин и ампициллин/оксациллин [13]. Существуют значительные разногласия по поводу подходящего способа диагностики ЛФР, и нет теста, который был бы одновременно простым в выполнении и высоконадежным.

К методам диагностики ГЭРБ, проводимым гастроэнтерологами, относятся: оценка жалоб, сбор анамнеза, ЭГДС, внутрипищеводная pH-метрия, манометрия пищевода, импеданс-pH-метрия с размещением двух зондов – в пищеводе и глотке, рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием, желудочно-пищеводная сцинтиграфия, ультразвуковое исследование брюшной полости [14], а также исследование пепсина [15, 16]. Но остается открытым вопрос: позволяют ли все эти методы исследования установить наличие ЛФР.

## Эзофагогастродуоденоскопия

Самым распространенным методом диагностики ГЭРБ считается ЭГДС, которая является основой диагностики повреждений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта [17]. По данным лос-анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита существует 4 степени эзофагита, такие как:

А – одно или более поражение слизистой оболочки (эррозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки;

В – одно или более поражение слизистой оболочки длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки;

С – поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода;

Д – поражение слизистой оболочки распространяется на 75% и более окружности пищевода [8].

Однако лос-анджелесская классификация исключает минимальные изменения слизистой оболочки, которые могут возникнуть при рефлюксе желудочного содержимого в пищевод [18]. Тем более что последний имеет следующие механизмы защиты от желудочного содержимого:

1) предэпителиальный – слой слизи, выстилающий стенку пищевода и препятствующий обратной диффузии ионов водорода [19];

2) эпителиальный – клеточные мембранны, межклеточные соединительные комплексы, эпителиальный транспорт  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+$ -зависимый  $\text{Cl}^-/\text{HLO}_3$ ; внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка;

3) постэпителиальный – кровоснабжение слизистой оболочки и кислотно-основное состояние ткани [20–23].

Эти механизмы защиты от желудочного содержимого отсутствуют в других органах и тканях, которые соседствуют с желудочно-кишечным трактом. Возможно, манифестация ГЭРБ проявляется именно внепищеводными симптомами, и пищевод при забросе желудочного содержимого страдает самым последним. У гастроэнтерологов неоспоримым критерием ГЭРБ признан эзофагит, но при ЭГДС обнаруживаются только крупные эрозии, видимые глазом. Поэтому ЭГДС не является надежным методом определения ЛФР.

## Микроскопическое исследование

Морфологическим эквивалентом ГЭРБ является пептический эзофагит, представляющий собой реакцию слизистой оболочки пищевода на повреждение соляной кислотой, пепсином, желчными кислотами и имеющий свои гистологические признаки [24]. Гистологическая картина даже при отсутствии макроскопических изменений слизистой оказывается довольно разнообразной. Микроскопическая картина биоптатов пищевода включает признаки пептического эзофагита в виде вакуольной дистрофии клеток, акантоза, утолщения базального слоя, паралитической гиперемии со стазами внутриэпителиальных сосудов, фиброза и диффузной круглоклеточной воспалительной инфильтрации в подэпителиальной основе, гиперплазии темноклеточных лимфоидных фол-

ликулов. Также встречаются варианты с дис-, пара-, гиперкератозом, лейкоплакией, дисплазией клеток, метаплазией Барретта. Гистологические изменения гортани, аналогичные тем, которые наблюдаются при биопсии пищевода у пациентов с ГЭРБ, были обнаружены у пациентов с ЛФР [25]. Эти изменения, признанные маркерами кислотного повреждения пищевода, могут оказаться также полезными в качестве маркеров ЛФР. Но стоит учитывать тот факт, что данные исследования являются трудновыполнимыми.

### pH-метрия пищевода

Для подтверждения ГЭРБ гастроэнтерологи используют pH-метрию пищевода. Исследование выполняется с помощью pH-зонда, вводимого трансназально в пищевод больного. Датчик pH устанавливается на 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера и измеряет величину pH в пищеводе в течение 24 ч, pH-зонд подключен к регистрирующему блоку, закрепляемому на поясе больного. Пациент при исследовании ведет нормальный образ жизни и отмечает на клавиатуре регистрирующего блока события и симптомы, потенциально связанные с ГЭРБ: прием пищи, сон, положение стоя или лежа, прием лекарств, появление изжоги, болей в груди и т. п. По истечении 24 ч информация из регистрирующего блока передается на компьютер для автоматической обработки и подготовки заключения.

Проблемы, связанные с применением pH-метрии для выявления ЛФР, включают отсутствие согласия между специалистами в отношении референсных значений pH, количества случаев и затруднений при размещении зонда [26]. Рефлюкс был обнаружен у 16–21% здоровых людей из контрольной группы, что, очевидно, затрудняет интерпретацию данных мониторинга pH. Обсуждается вопрос о пересмотре критериев для положительного теста с pH-метрией, учитывая известную разницу в кислотоустойчивости слизистой оболочки гортани и пищевода. Одно из исследований показало, что при определении положительного теста при значении pH < 5 (в отличие от нынешнего стандарта pH < 4) ЛФР был обнаружен у 34 из 44 пациентов с симптомами, в то время как с порогом pH < 4 были выявлены лишь 29 пациентов [27]. Помимо основных проблем, также стоит сказать о высокой стоимости данного метода диагностики и его инвазивности, что затрудняет его применение у некоторых групп пациентов.

Метаанализ исследований позволил сделать более благоприятные выводы о полезности pH-метрии верхнего пищеводного сфинктера [28]. Анализ показал, что время воздействия кислоты надежно отличает пациентов с ЛФР от здоровых. Однако чувствительность и специфичность данного исследования не рассчитывались.

Для выявления ЛФР была предложена pH-импедансометрия с двойным расположением зондов – в пищеводе и в глотке. Считается, что необходимо проведение исследования при эндоскопически негативной форме ГЭРБ, при ее атипичных формах для верификации некардиальной боли за грудиной, хроническом кашле [10].

Многими специалистами pH-мониторирование с двумя датчиками считается стандартом для диагностики ЛФР. Но, несмотря на высокую чувствительность и специфичность в определении случаев рефлюкса по сравнению с результатами физикального обследования, в одном из исследований было выявлено, что двойная pH-метрия не может предсказать тяжесть симптомов или признаки рефлюкса у пациентов [29]. Авторы приводят несколько причин отсутствия способности pH-зонда отделять здоровых пациентов от пациентов с ЛФР. Они утверждают, что для того чтобы вызвать ЛФР, необходимо так мало воздействия желудочного содержимого, что оно может не регистрироваться как положительное в течение ограниченного 24-часового исследования, так как такой период тестирования слишком мал для точной оценки состояния пациента. Для данного исследования были отобраны 42 некурящих пациента с одним или несколькими симптомами, указывающими на наличие рефлюкса. У 29 пациентов было более четырех эпизодов ЛФР, а остальные 13 были контрольными субъектами. Оценку симптомов производили путем умножения степени тяжести на частоту следующих признаков: осиплость, боль и ощущение кома в горле, желание откашляться, кашель, чрезмерное выделение слизи, дисфагия, боль при глотании и изжога. Эндоскопические признаки в гортани включали эритему и отек голосовых складок и черпаловидных хрящей, а также отек межчерпаловидного пространства. В результате оценка симптомов значительно различалась, при этом симптом желания откашляться был интенсивнее, чем остальные. Ни один из симптомов, кроме изжоги, не коррелировал с тяжестью рефлюкса (ларингофарингеального и гастроэзофагеального). Было обнаружено, что у пациентов с более тяжелым ЛФР был более сильный гастроэзофагеальный рефлюкс. Эндоскопические симптомы в гортани в среднем были оценены как легкие и не коррелировали с тяжестью ЛФР. Количество эпизодов ЛФР (за 24 ч) варьировалось от 0 до 40 (среднее количество эпизодов – 10,6).

В другом проспективном исследовании 24-часовой pH-мониторинг не справился со своей задачей среди 27 из 49 пациентов (55%) с симптомами, указывающими на наличие ЛФР [30].

В данный момент исследователями разрабатываются новые зонды, которые могут улучшить чувствительность или облегчить размещение в рогоглотке с помощью менее инвазивных методов [31, 32].

Очевидно, что pH-метрия имеет ряд существенных недостатков: часто отмечаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты, трудности интерпретации, проблемы с размещением зонда, высокая стоимость, анатомические индивидуальные особенности пациентов, которые мешают размещению зондов [33]. Кроме того, диагноз ГЭРБ устанавливается при pH < 4 и количестве рефлюксов не менее 47 [10], в то время как симптомы ЛФР могут возникнуть уже при одном эпизоде заброса желудочного содержимого в гортань и глотку. Поэтому использовать данный метод диагностики для выявления ЛФР мы не можем.

Но самым главным недостатком рН-метрии является невозможность исследовать наличие пепсина на поверхностях слизистой оболочки, а ведь именно этот фермент считается главным повреждающим фактором [34].

Такая возможность есть при использовании системы измерения Restech Dx-рН [35]. Датчик устройства размещается за небным язычком пациента. После чего устройство снимает показания рН два раза в секунду на протяжении 24–48 ч. В течение всего исследования пациент отмечает свою деятельность на данный момент времени (например, прием пищи, сон) нажатием кнопки, как и на российских аналогах устройств для суточной рН-метрии. По завершении исследования данные рН и информация о пациенте загружаются с карты памяти для просмотра, построения графиков и печати. Однако уникальность инструмента Dx-рН при диагностике ЛФР остается спорной из-за неоднозначных данных, получаемых при исследовании, и отсутствия мультипараметрических проспективных исследований для определения пороговых значений. Измерения Dx-рН не показали значительной корреляции ни с одним из существующих методов диагностики рефлюкса [35].

### Определение пепсина в слюне

E. Saritas Yuksel et al. в 2012 г. провели слепое проспективное контролируемое исследование, целью которого явилось определение пепсина в слюне у пациентов с ГЭРБ. В исследовании приняли участие 58 пациентов с ГЭРБ, диагноз которым был поставлен на основании ЭГДС и рН-метрии. Для выявления пепсина использовали специальные тест-полоски. В ходе исследования у большинства пациентов с ГЭРБ в слюне был выявлен пепсин. Авторы пришли к выводу, что иммунологический тест с определением пепсина в слюне у пациентов с ГЭРБ является высокочувствительным (87%) и специфичным (87%) и может заменить дорогостоящие инвазивные методики диагностики [15]. Возможно, что и для скрининга ЛФР применение данной методики является весьма перспективным.

Также в 2017 г. группой ученых из Китая было предложено определение пепсина в слюне в качестве перспективного диагностического биомаркера при ГЭРБ [16]. В исследовании приняли участие 250 пациентов с симптомами, предполагающими наличие ГЭРБ, и 35 предположительно здоровых добровольцев, у которых не было симптомов. Наличие пепсина определяли с помощью прибора Peptest Lateral Flow. Пробы слюны забирали при утреннем пробуждении, после обеда и ужина. Также всем пациентам проводились 24-часовая рН-метрия и эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В итоге исследователи пришли к выводу, что пациенты с ГЭРБ имели более высокую концентрацию пепсина в слюне, чем пациенты без ГЭРБ и добровольцы контрольной группы, не имеющие проблем со здоровьем ( $p < 0,001$  для всех). Данный тест имел чувствительность 73% и специфичность 88,3% для диагностики. В образцах слюны, взятых после обеденного приема пищи, собранных при появлении симптомов, концентрация пепсина была еще выше. Из данного исследования можно сделать

вывод, что этот метод диагностики является перспективным инструментом для замены инвазивных способов. В то же время он прост в использовании и недорог.

В 2018 г. было проведено исследование, целью которого было изучить прогностическую ценность определения белка Sep70 и пепсина в слюне совместно с импедансометрией пищевода при диагностике ЛФР [36]. Эти данные позволили бы врачам лучше выявлять пациентов, которым могла быть полезна антирефлюксная хирургия (APX). Данное исследование проводилось на пациентах, которым в период с 2013 по 2016 г. была проведена трансназальная эндоскопия с биопсией гортаноглотки и 24-часовой импедансометрией. Исходы APX оценивали с помощью опросника индекса симптомов рефлюкса (ИСР). Sep70 и уровни белка пепсина сравнивались у пациентов с симптомами ЛФР и у добровольцев без симптомов, далее анализировались наряду с изменениями качества жизни после APX.

В результате из 30 включенных в исследование предполагаемых здоровых добровольцев 23 были исключены из-за аномальных результатов импедансометрии или эндоскопических признаков эзофагита. Семь добровольцев и 105 пациентов с симптомами были включены в группы без симптомов и основную соответственно. По сравнению с группой без симптоматики только экспрессия пепсина была достоверно выше в основной группе: APE+/LPR+ ( $p = 0,000$ ), APE+/LPR- ( $p = 0,001$ ) и APE- ( $p = 0,047$ ). Кроме того, соотношение Sep70/пепсина было достоверно ниже в основной группе: APE+/LPR+ ( $p = 0,008$ ), APE+/LPR- ( $p = 0,000$ ) и APE- ( $p = 0,050$ ), а коэффициент отсечения для диагноза ЛФР был установлен как  $< 158$ . По результатам импедансометрии из 105 пациентов с выраженным симптомами 84 пациентам (80%) была рекомендована APX. В течение исследования хирургическое лечение перенесли 48 пациентов (35 – фундопликацию по Ниссену, 7 – LINX, 4 – лапароскопическую парциальную фундопликацию, 2 – эзофагоэзоностомию). Из них 17 пациентов прошли анкетирование по опроснику ИСР до и после операции. Обнаружено, что улучшение состояния наступило у 15 пациентов (88%), у 2 (12%) симптоматика, наоборот, ухудшилась. Авторы данного исследования приходят к выводу, что выявленное соотношение Sep70/пепсина предположительно может служить дополнительным биомаркером для диагностики ЛФР. Но стоит отметить, что в данном случае выборка довольно мала, и статистически результаты недостоверны, что не позволяет сделать однозначных выводов.

### Оценка концентрации эпидермального фактора роста слюны

Так как диагностика ЛФР является нерешенной проблемой, а значит, актуальной, были предложены альтернативные методы диагностики, такие как молекулярная и гистологическая оценки, включая эпидермального фактора роста (ЭФР) слюны слюны, иммунологических маркеров, экспрессии генов слизистой оболочки гортани и гистологических изменений у пациентов с подозрением на ЛФР [37]. Однако данные методы диагностики требуют много времени для получения качественного

результата, не говоря уже о невозможности их проведения без специальных лабораторных условий.

ЭФР участвует в регенерации эпителия после физической или химической травмы. У пациентов с ЛФР были обнаружены более низкие концентрации ЭФР в слюне по сравнению с контрольными пациентами [37]. В дальнейшем авторы исследования проводили повторные измерения. В 2007 г. было проведено проспективное исследование среди 11 женщин и 1 мужчины, средний возраст которых составил 49 лет. По результатам исследования обнаружено, что средняя концентрация ЭФР в слюне до лечения составляла 2867,6 пг/мл, а после лечения – 1588,5 пг/мл. Это различие было статистически значимым ( $p = 0,015$ ) [38]. В 2013 г. образцы слюны были взяты у 20 взрослых с ЛФР до и после 16-недельного курса лечения ИПП и сравнивались с таковой у 12 здоровых людей из контрольной группы. Концентрации ЭФР в слюне определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа. В результате средние концентрации ЭФР в слюне были выше до лечения, чем после него (25 083 против 19 359 пг/мл), однако это различие не было статистически значимым ( $p = 0,065$ ). Средняя концентрация ЭФР в слюне здоровых контрольных субъектов была значительно выше (54 509 пг/мл;  $p < 0,0001$ ). Как до, так и после лечения у пациентов с рефлюкс-ларингитом концентрация ЭФР в слюне ниже, чем у здоровых контрольных субъектов, что свидетельствует о первичном дефиците их защитных механизмов [39]. Исследования продолжаются.

### Лабораторные исследования

Увеличение количества естественных клеток-киллеров (NKT), а также уровней антигенпрезентирующей молекулы CD1d и эндогенного гликофосфолипида iGb3 было обнаружено в образцах эпителия гортани пациентов с ЛФР по сравнению с образцами, взятыми у здоровых пациентов [40]. Повышенные уровни iGb3 и CD1d могут стимулировать систему NKT и поддерживать хроническое воспаление.

Путем измерения матричной рибонуклеиновой кислоты после воздействия содергимого желудка на слизистую оболочку гортани были выявлены изменения в экспрессии нескольких генов: трансформирующий фактор роста (TGF)  $\beta$ -1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) 2, фактор раннего ответа на рост (EGR) 1, активирующий фактор транскрипции (ATF) 3, фактор роста соединительной ткани (CTGF), матриксная металлопротеиназа (MMP) 1, MMP-2 и декорин [41]. По-видимому, они зависят от времени воздействия кислоты и пепсина, наиболее значительны в течение первых 60 сек и становятся более серьезными при воздействии комбинации кислоты и пепсина. Различия в экспрессии генов могут отражать разные фенотипы ЛФР [42]. В зависимости от тяжести данного фенотипа можно наблюдать варьирующийся лекарственный ответ на применение ИПП. Исследования клеточной культуры *in vitro* с использованием фибробластов гортани показали, что эти и другие гены повышены в присутствии рН, равном 4, 5, и пепсина. Повышенные уровни экспрессии

провоспалительных генов у этих участников могут представлять собой фенотип, при котором симптоматика ухудшается, несмотря на лечение ИПП. Это также может свидетельствовать о том, что данная подгруппа пациентов может нуждаться в еще более длительном лечении ИПП, чем те пациенты, у которых в анамнезе данных препаратов не было. Возможно, повышенное присутствие цитокиновых медиаторов при лечении может также указывать на прогрессирование заболевания, так что различные вредные агенты, т. е. пепсин и желчь, могут способствовать их воспалению.

### Шкала рефлюксных признаков

#### и индекс симптомов рефлюкса

Поражение гортани при ЛФР проявляется рефлюкс-индуцированным ларингитом, распространенность которого очень высока [43]. Прежде всего это обусловлено близостью ее расположения к пищеводу. Поэтому в 2001 г. была разработана шкала рефлюксных признаков (ШРП), которая учитывает восемь признаков, видимых при ларингоскопии: отек в подскладочном пространстве, вентрикулярная облитерация, эритема/гиперемия, отек голосовых складок, диффузный отек гортани, гипертрофия задней комиссюры, гранулемы или грануляции, утолщение эндоларингеальной слизистой [44]. ШРП – это метод анализа результатов ларингоскопического обследования, который может использоваться для комплексной оценки при установлении диагноза и динамики лечения. Однако следует учитывать специфичность ларингоскопических находок, так как их оценка с помощью данной шкалы не слишком высока и, предположительно, равна менее 0,70 [45]. В ШРП не включены такие признаки, как воспаление задней стенки глотки, воспаление небных дужек, налет на языке, хотя они диагностируются у значительно-го числа пациентов [46–48].

В 2002 г. авторами, разработавшими ШРП, был также предложен опросник ИСР, который включает 9 симптомов: осиплость, першение, чрезмерное отхаркивание слизи или стекание по задней стенке глотки, дисфагия, кашель после еды или лежа, затрудненное дыхание или эпизоды удушья, мучительный или надсадный кашель, ощущение комы в горле, классические симптомы ГЭРБ (изжога, боль за грудиной, кислая отрыжка) [49]. Каждый симптом ИСР оценивается в течение последнего месяца в баллах от 0 (нет проблем) до 5 (серьезные проблемы). Число баллов более 13 коррелирует с положительным результатом рН-мониторинга. Количественная оценка симптомов при анкетировании опросником ИСР позволяет проследить их динамику при назначеннем лечения. Комбинацию ШРП и опросника ИСР использовали для диагностики и мониторинга ответа на терапию ИПП [50, 51]. Наблюдали 40 пациентов с ЛФР (диагноз был поставлен на основании 24-часового рН-мониторинга). Симптоматическую реакцию на терапию ИПП оценивали через 2, 4, и 6 мес. лечения с помощью опросника ИСР. Кроме того, каждому пациенту выполняли трансназальную фиброларингоскопию и оценку симптомов по опроснику ШРП. В результате среднее значение по ИСР на момент начала исследования составляло  $19,3 \pm 8,9$

и улучшилось до  $13,9 \pm 8,8$  через 2 мес. лечения ( $p < 0,05$ ). Через 4 и 6 мес. никакого дальнейшего значительного улучшения отмечено не было:  $13,1 \pm 9,8$  и  $12,2 \pm 8,1$  соответственно. Баллы по ШРП на момент начала исследования в среднем были  $11,5 \pm 5,2$ . Через 2 мес. результат улучшился до  $9,4 \pm 4,7$ ,  $7,3 \pm 5,5$  – через 4 мес. и  $6,1 \pm 5,2$  – через 6 мес. лечения ( $p < 0,05$  с тенденцией) [50].

Исследование 104 тайваньских пациентов с симптомами рефлюкса показало положительную 80%-ю прогностическую ценность теста с ответом на ИПП для установления ЛФР (диагноз был основан на 24-часовом мониторинге pH, ларингоэндоскопических признаках и ШРП) у пациентов, у которых было сочетание следующих факторов риска: классические симптомы рефлюкса, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и ожирение [52]. Стоит отметить, что тест с ответом на терапию ИПП также является одним из основных методов диагностики ГЭРБ. Тест с ИПП заключался в эмпирическом назначении омепразола 40 мг за 30 мин до еды утром на 1 нед., после чего пациенты вновь были анкетированы по опроснику ИСР для определения количественных значений качественных симптомов ЛФР, что увеличивало достоверность результатов [53].

Однако данная комбинация инструментов не является наиболее подробной для определения ЛФР, так как не включает в себя многие симптомы, которые могли бы быть полезны для диагностики. К примеру, боль в горле [54], одинофагия [29] или неприятный запах изо рта [55] обычно встречаются у пациентов с ЛФР, но еще не описаны в ИСР. В то же время частота встречаемости этих симптомов неуклонно возрастала за последние 3 десятилетия [56, 57], но до сих пор не принимается во внимание ни в одном из инструментов диагностики. Также все чаще ЛФР определяют как причину давления и боли в ушах. А классические симптомы ГЭРБ, такие как изжога, боль в груди, отрыжка и расстройство желудка, описаны в одном комбинированном пункте, что приводит к путанице при оценке этих жалоб. При использовании опросника ИСР оценивается только тяжесть симптомов с помощью визуальной аналоговой шкалы, что является субъективным и зависит от многих социокультурных факторов. Таким образом, два пациента с одинаковыми симптомами могут по-разному оценить тяжесть симптома, что повлияет на общий балл ИСР, который используется для оценки состояния пациента до и после лечения. Частично из-за этого субъективного аспекта некоторые авторы предпочитают оценивать как частоту, так и интенсивность каждого симптома с четким определением соответствующих показателей [58, 59].

## Новые методы исследования

На сегодняшний день группой исследователей разработан опросник оценки симптомов рефлюкса (ОСР) [60], который, в отличие от опросника ИСР, основывается на большем количестве симптомов, а также включает в себя оценку качества жизни пациента и тяжесть симптомов. Оценка тяжести симптома умножается на оценку частоты его возникновения. Сумма результатов этих умножений рассчитывается для получения окончательной оценки ОСР. Пациент также может добавить несколько дополнительных симптомов. Однако данный опросник все еще не используется в российской клинической практике, и его только предстоит адаптировать на русский язык и валидизировать.

Кроме того, на этапе амбулаторного приема у оториноларинголога существует необходимость в скрининговом, неинвазивном, недорогом методе диагностики, который позволит заподозрить у пациента ЛФР и направить его для дальнейшей диагностики и лечения к профильно-му специалисту – гастроэнтерологу. С этой целью возникла идея использовать лакмусовую бумагу в качестве индикатора pH-среды в ротоглотке, в частности на задней стенке. Этот метод позволяет наглядно продемонстрировать пациенту причины возникновения симптомов со стороны слизистой оболочки глотки из-за ЛФР. Однако методика проведения скрининг-диагностики с использованием лакмусовой бумаги не разработана. Мы планируем ее разработать, а также рассчитать ее чувствительность и специфичность [61, 62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛФР является актуальной, современной проблемой для практики лор-врача, так как большинство жалоб приводит пациента в первую очередь к оториноларингологу. До сих пор гастроэнтерологи и оториноларингологи не могут прийти к единому мнению и зачастую по-разному интерпретируют результаты диагностики. Специалисты обеих специальностей признают, что интерпретация существующих исследований затруднена из-за неопределенных диагностических критериев ЛФР, различных показателей ответа на лечебные мероприятия и значительного эффекта лечения плацебо. Поэтому методы диагностики ЛФР требуют дальнейшего изучения и разработки.

Поступила / Received 15.06.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2021  
Принята в печать / Accepted 23.07.2021



## Список литературы

1. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184–191. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1352504>.
2. Ford C.N. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA.* 2005;294(12):1534–1540. <https://doi.org/10.1001/jama.294.12.1534>.
3. Koufman J.A., Aviñ J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y. Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):32–35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>.
4. Lee Y.S., Choi S.H., Son Y.I., Park Y.H., Kim S.Y., Nam S.Y. Prospective, Observational Study Using Rabeprozole in 455 Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(6):863–869. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1475-9>.
5. Wang J., Yu Z., Ren J., Xu Y., Zhang Y., Lei L., Zheng Y., Huang L., He Z. Effects of Pepsin A on Heat Shock Protein 70 Response in Laryngopharyngeal Reflux Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Acta Otolaryngologica.* 2017;137(12):848–854. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1360515>.
6. Lee J.S., Lee Y.C., Kim S.W., Kwon K.H., Eun Y.G. Changes in the Quality of Life of Patients with Laryngopharyngeal Reflux after Treatment. *J Voice.* 2014;28(4):487–491. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.12.015>.

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. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
8. Sivarao D.V., Goyal R.K. Functional Anatomy and Physiology of the Upper Esophageal Sphincter. *Am J Med*. 2000;108(Suppl 4a):275–375. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00337-x](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00337-x).
9. Wiener G.J., Koufman J.A., Wu W.C., Cooper J.B., Richter J.E., Castell D.O. Chronic Hoarseness Secondary to Gastroesophageal Reflux Disease: Documentation with 24-h Ambulatory pH Monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(12):1503. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2596451/>.
10. Рапонопр С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифонов М.М. *рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта*. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М; 2005. 208 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/oldsite/ph-metry.pdf>.
11. Axford S.E., Sharp N., Ross P.E., Pearson J.P., Dettmar P.W., Panetti M., Koufman J.A. Cell Biology of Laryngeal Epithelial Defenses in Health and Disease: Preliminary Studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(12):1099–1108. <https://doi.org/10.1177/000348940111001203>.
12. Johnston N., Bulmer D., Gill G.A., Panetti M., Ross P.E., Pearson J.P. et al. Cell Biology of Laryngeal Epithelial Defenses in Health and Disease: Further Studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(6):481–491. <https://doi.org/10.1177/000348940311200601>.
13. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А., Дмитренок О.В., Илющенко Л.А., Кузин В.Б. и др. Фармакотерапия острого тонзиллопарингита в амбулаторной практике: Результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Терапевтический архив*. 2004;76(5):45–51. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/29832>.
14. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
15. Saritas Yuksel E., Hong S.K., Strugala V., Slaughter J.C., Goutte M., Garrett C.G. et al. Rapid Salivary Pepsin Test: Blinded Assessment of Test Performance in Gastroesophageal Reflux Disease. *Laryngoscope*. 2012;122(6):1312–1326. <https://doi.org/10.1002/lary.23252>.
16. Du X., Wang F., Hu Z., Wu J., Wang Z., Yan C. et al. The Diagnostic Value of Pepsin Detection in Saliva for Gastro-Esophageal Reflux Disease: A Preliminary Study from China. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0667-9>.
17. Alzubaidi M., Gabbard S. GERD: Diagnosing and Treating the Burn. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(10):685–692. <https://doi.org/10.3949/cjcm.82a.14138>.
18. Ryu H.S., Choi S.C. Minimal Change Esophagitis. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(1):4–7. <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.1.4>.
19. Namjot Z., Sarosiek J., Marcinkiewicz M., Edmunds M.C., McCallum R.W. et al. Declined Human Esophageal Mucin Secretion in Patients with Severe Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 1994;39(12):2523–2529. <https://doi.org/10.1007/BF02087685>.
20. Kao C.H., Ho Y.J., Changlai S.P., Liao K.K. Evidence for Decreased Salivary Function in Patients with Reflux Esophagitis. *Digestion*. 1999;60(3):191–195. <https://doi.org/10.1159/000007658>.
21. Sarosiek I., Olyaei M., Majewski M., Sidorenko E., Roeser K., Sostarich S. et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig Dis Sci*. 2009;54(10):2137–2142. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0589-z>.
22. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J. Significant Enhancement of Gastric Mucin Content after Rabeprazole Administration: Its Potential Clinical Significance in Acid-Related Disorders. *Dig Dis Sci*. 2003;48(2):322–328. <https://doi.org/10.1023/a:1021983611768>.
23. Nir Y., Fass R. The Role of Mucin in GERD and Its Complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):55–59. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.211>.
24. Солоденова М.Е., Лузина Е.В., Бочков А.А., Муртузалиева С.В., Корнев Е.В. Варианты гистологической картины у пациентов с эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Сибирский медицинский журнал*. 2006;65(7):74–77. Режим доступа: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/88/2006-7>.
25. Reichel O., Issing W.J. Should Patients with pH-Documented Laryngopharyngeal Reflux Routinely Undergo Oesophagogastroduodenoscopy? A Retrospective Analysis. *J Laryngol Otol*. 2007;121(12):1165–1169. <https://doi.org/10.1017/S0022215107000680>.
26. Vaezi M.F., Schroeder P.L., Richter J.E. Reproducibility of Proximal Probe pH Parameters in 24 Hour Ambulatory Esophageal pH Monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5):825–829. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9149194/>.
27. Reichel O., Issing W.J. Impact of Different pH Thresholds for 24-Hour Dual Probe pH Monitoring in Patients with Suspected Laryngopharyngeal Reflux. *J Laryngol Otol*. 2008;122(5):485–489. <https://doi.org/10.1017/S0022215107008390>.
28. Merati A.L., Lim H.J., Ulualp S.O., Toohill R.J. Meta-Analysis of Upper Probe Measurements in Normal Subjects and Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114(3):177–182. <https://doi.org/10.1177/000348940511400302>.
29. Noordzij J.P., Khidr A., Desper E., Meek R.B., Reibel J.F., Levine P.A. Correlation of pH Probe-Measured Laryngopharyngeal Reflux with Symptoms and Signs of Reflux Laryngitis. *Laryngoscope*. 2002;112(12):2192–2195. <https://doi.org/10.1097/00005537-200212000-00013>.
30. Reichel O., Keller J., Rasp G., Hagedorn H., Berghaus A. Efficacy of once-Daily Esomeprazole Treatment in Patients with Laryngopharyngeal Reflux Evaluated by 24-Hour pH Monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(2):205–210. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.10.011>.
31. Muderis T., Gokcan M.K., Yorulmaz I. The Clinical Value of Pharyngeal pH Monitoring Using a Double-Probe, Triple-Sensor Catheter in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(2):163–167. <https://doi.org/10.1001/archoto.2008.532>.
32. Golub J.S., Johns M.M. 3<sup>rd</sup>, Lim J.H., DelGaudio J.M., Klein A.M. Comparison of an Oropharyngeal pH Probe and a Standard Dual pH Probe for Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118(1):1–5. <https://doi.org/10.1177/000348940911800101>.
33. Sataloff R.T., Hawkshaw M.J., Gupta R. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: An Overview on Disease Mechanisms, Treatments, and Research Advances. *Discov Med*. 2010;10(52):213–224. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875343/>.
34. Johnston N., Dettmar P.W., Livley M.O., Postma G.N., Belafsky P.C., Birchall M., Koufman J.A. Effect of Pepsin on Laryngeal Stress Protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) Response: Role in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(1):47–58. <https://doi.org/10.1177/000348940611500108>.
35. Weitzendorfer M., Antoniou S.A., Schredl P., Witzel K., Weitzendorfer I.C., Majerus A. et al. Pepsin and Oropharyngeal pH Monitoring to Diagnose Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1780–1786. <https://doi.org/10.1002/lary.28320>.
36. Hoppo T., Zaidi A.H., Matsui D., Martin S.A., Komatsu Y., Lloyd E.J. et al. Sep70/Pepsin Expression in Hypopharynx Combined with Hypopharyngeal Multichannel Intraluminal Impedance Increases Diagnostic Sensitivity of Laryngopharyngeal Reflux. *Surg Endosc*. 2018;32(5):2434–2441. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5943-9>.
37. Eckley C.A., Michelsohn N., Rizzo L.V., Tadokoro C.E., Costa H.O. Salivary Epidermal Growth Factor Concentration in Adults with Reflux Laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(4):401–406. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.01.020>.
38. Eckley C.A., Rios L. da S., Rizzo L.V. Salivary EGF Concentration in Adults with Reflux Chronic Laryngitis before and after Treatment: Preliminary Results. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(2):156–160. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)31060-0](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)31060-0).
39. Eckley C.A., Sardinha L.R., Rizzo L.V. Salivary Concentration of Epidermal Growth Factor in Adults with Reflux Laryngitis before and after Treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013;122(7):440–444. <https://doi.org/10.1177/000348941312200705>.
40. Birchall M.A., Bailey M., Gutowska-Owsiaik D., Johnston N., Inman C.F., Stokes C.R. et al. Immunologic Response of the Laryngeal Mucosa to Extraesophageal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(12):891–895. <https://doi.org/10.1177/000348940811701205>.
41. Ylitalo R., Thibeault S.L. Relationship between Time of Exposure of Laryngopharyngeal Reflux and Gene Expression in Laryngeal Fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(10):775–783. <https://doi.org/10.1177/000348940611501011>.
42. Thibeault S.L., Smith M.E., Peterson K., Ylitalo-Moller R. Gene Expression Changes of Inflammatory Mediators in Posterior Laryngitis due to Laryngopharyngeal Reflux and Evolution with PPI Treatment: A Preliminary Study. *Laryngoscope*. 2007;117(11):2050–2056. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318124a992>.
43. Dilen da Silva C.E., Niedermeier B.T., Portinho F. Reflux Laryngitis: Correlation between the Symptoms Findings and Indirect Laryngoscopy. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 19(3):234–237. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399794>.
44. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope*. 2001;111(8):1313–1317. <https://doi.org/10.1097/00005537-200108000-00001>.
45. Hicks D.M., Ours T.M., Abelson T.I., Vaezi M.F., Richter J.E. The Prevalence of Hypopharynx Findings Associated with Gastroesophageal Reflux in Normal Volunteers. *J Voice*. 2002;16(4):564–579. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00132-7](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00132-7).
46. Hanson D.G., Kamel P.L., Kahrilas P.J. Outcomes of Antireflux Therapy for the Treatment of Chronic Laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(7):550–555. <https://doi.org/10.1177/00034894951040709>.
47. Remacle M., Lawson G. Diagnosis and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14(3):143–149. <https://doi.org/10.1097/01.moo.0000193189.17225.91>.
48. Harris M.S., Rotenberg B.W., Roth K., Sowerby L.J. Factors Associated with Lingual Tonsil Hypertrophy in Canadian Adults. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;46(1):32. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0209-z>.
49. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Laryngopharyngeal Reflux Symptoms Improve before Changes in Physical Findings. *Laryngoscope*. 2001;111(6):979–981. <https://doi.org/10.1097/00005537-200106000-00009>.
50. Reichel O., Dressel H., Wiederanders K., Issing W.J. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Esomeprazole for Symptoms and Signs Associated with Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(3):414–420. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.06.003>.
51. Lien H.C., Wang C.C., Hsu J.Y., Sung F.C., Cheng K.F., Liang W.M. et al. Classical Reflux Symptoms, Hiatus Hernia and Overweight Independently Predict Pharyngeal Acid Exposure in Patients with Suspected Reflux

- Laryngitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):89–98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04502.x>.
53. Schenk B., Kuipers E., Klinkenberg-Knol E., Festen H.P., Jansen E.H., Tuyman H.A. et al. Omeprazole as a Diagnostic Tool in Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):1997–2000. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9362179/>.
54. Karkos P.D., Wilson J.A. Empirical Treatment of Laryngopharyngeal Reflux with Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Laryngoscope.* 2006;116(1):144–148. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000191463.67692.36>.
55. Altundag A., Cayonu M., Salihoglu M., Yazici H., Kurt O., Yalcinkaya E., Saglam O. Laryngopharyngeal Reflux Has Negative Effects on Taste and Smell Functions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(1):117–121. <https://doi.org/10.1177/0194599816640249>.
56. Lou Z. Assessment of Laryngopharyngeal Reflux and the Shape of the Eustachian Tube Should Be Considered in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Chronic Otitis Media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(12):4265–4266. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4684-7>.
57. Aydin E., Tastan E., Aydogan F., Arslan N., Karaca G. Role of Nasopharyngeal Reflux in the Etiology of Otitis Media with Effusion. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;40(6):499–503. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22420439/>.
58. Williams R.B., Szczesniak M.M., Maclean J.C., Brake H.M., Cole I.E., Cook I.J. Predictors of Outcome in an Open Label, Therapeutic Trial of high-Dose Omeprazole in Laryngitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):777–785. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04151.x>.
59. Nennstiel S., Andrea M., Abdelhafez M., Haller B., Schmid R.M., Bajbouj M., Becker V. pH/Multichannel Impedance Monitoring in Patients with Laryngopharyngeal Reflux Symptoms: Prediction of Therapy Response in Long-Term Follow-Up. *Arab J Gastroenterol.* 2016;17(3):113–116. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2016.08.007>.
60. Lechien J.R., Saussez S., Schindler A., Karkos P.D., Hamdan A.L., Harmegnies B., De Marrez L.G., Finck C., Journe F., Paesmans M., Vaezi M.F. Clinical Outcomes of Laryngopharyngeal Reflux Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope.* 2019;129(5):1174–1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>.
61. Лунев А.В. Показатели pH-метрии секрета глотки и гортани больных хроническим ларингитом и фаринголарингеальным рефлюксом. Аспирантский вестник Поволжья. 2009;(7–8):28–31. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8111>.
62. Хрусталева Е.В., Педдер В.В., Шишина Н.М., Лубянская Т.Г. Взаимосвязь уровня pH слизистой оболочки рогоглотки и наличия грибковой флоры у больных ГЭРБ. Медицина и образование в Сибири. 2013;(6). Режим доступа: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1195>.

## References

1. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184–191. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1352504>.
2. Ford C.N. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA.* 2005;294(12):1534–1540. <https://doi.org/10.1001/jama.294.12.1534>.
3. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y. Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):32–35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>.
4. Lee Y.S., Choi S.H., Son Y.I., Park Y.H., Kim S.Y., Nam S.Y. Prospective, Observational Study Using Rabeprazole in 455 Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(6):863–869. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1475-9>.
5. Wang J., Yu Z., Ren J., Xu Y., Zhang Y., Lei L., Zheng Y., Huang L., He Z. Effects of Pepsin A on Heat Shock Protein 70 Response in Laryngopharyngeal Reflux Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Acta Otolaryngologica.* 2017;137(12):848–854. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1360515>.
6. Lee J.S., Lee Y.C., Kim S.W., Kwon K.H., Eun Y.G. Changes in the Quality of Life of Patients with Laryngopharyngeal Reflux after Treatment. *J Voice.* 2014;28(4):487–491. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.12.015>.
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. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
8. Sivarao D.V., Goyal R.K. Functional Anatomy and Physiology of the Upper Esophageal Sphincter. *Am J Med.* 2000;108(Suppl 4a):275–375. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00337-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00337-x).
9. Wiener G.J., Koufman J.A., Wu W.C., Cooper J.B., Richter J.E., Castell D.O. Chronic Hoarseness Secondary to Gastroesophageal Reflux Disease: Documentation with 24-h Ambulatory pH Monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1989;84(12):1503. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2596451/>.
10. Rapoport S.I., Lakshin A.A., Rakitin B.V., Trifonov M.M. pH-metry of the Esophagus and Stomach in Diseases of the Upper Digestive Tract. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M; 2005. 208 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/oldsite/ph-metry.pdf>.
11. Axford S.E., Sharp N., Ross P.E., Pearson J.P., Dettmar P.W., Panetti M., Koufman J.A. Cell Biology of Laryngeal Epithelial Defenses in Health and Disease: Preliminary Studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(12):1099–1108. <https://doi.org/10.1177/000348940111001203>.
12. Johnston N., Bulmer D., Gill G.A., Panetti M., Ross P.E., Pearson J.P. et al. Cell Biology of Laryngeal Epithelial Defenses in Health and Disease: Further Studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(6):481–491. <https://doi.org/10.1177/000348940311200601>.
13. Kozlov S.N., Strachunskiy L.S., Rachina S.A., Dmitrenok O.V., Ilyushchenko L.A., Kuzin V.B. et al. Pharmacotherapy of Acute Tonsillopharyngitis in Outpatient Setting: Results of a Multicenter Pharmacoepidemiological Study. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2004;76(5):45–51. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/29832>.
14. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
15. Saritas Yuksel E., Hong S.K., Strugala V., Slaughter J.C., Goutte M., Garrett C.G. et al. Rapid Salivary Pepsin Test: Blinded Assessment of Test Performance in Gastroesophageal Reflux Disease. *Laryngoscope.* 2012;122(6):1312–1326. <https://doi.org/10.1002/lary.23252>.
16. Du X., Wang F., Hu Z., Wu J., Wang Z., Yan C. et al. The Diagnostic Value of Pepsin Detection in Saliva for Gastro-Esophageal Reflux Disease: A Preliminary Study from China. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0667-9>.
17. Alzubaidi M., Gabbard S. GERD: Diagnosing and Treating the Burn. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(10):685–692. <https://doi.org/10.3949/ccjm.82a.14138>.
18. Ryu H.S., Choi S.C. Minimal Change Esophagitis. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67(1):4–7. <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.1.4>.
19. Namiot Z., Sarosiek J., Marcinkiewicz M., Edmunds M.C., McCallum R.W. et al. Declined Human Esophageal Mucin Secretion in Patients with Severe Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1994;39(12):2523–2529. <https://doi.org/10.1007/BF02087685>.
20. Kao C.H., Ho Y.J., Changlai S.P., Liao K.K. Evidence for Decreased Salivary Function in Patients with Reflux Esophagitis. *Digestion.* 1999;60(3):191–195. <https://doi.org/10.1159/000007658>.
21. Sarosiek I., Olyaei M., Majewski M., Sidorenko E., Roeser K., Sostarich S. et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig Dis Sci.* 2009;54(10):2137–2142. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0589-z>.
22. Skoczyłas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J. Significant Enhancement of Gastric Mucin Content after Rabeprazole Administration: Its Potential Clinical Significance in Acid-Related Disorders. *Dig Dis Sci.* 2003;48(2):322–328. <https://doi.org/10.1023/a:1021983611768>.
23. Niv Y., Fass R. The Role of Mucin in GERD and Its Complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):55–59. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.211>.
24. Solodenyova M.E., Luzina E.V., Botchkov A.A., Murtuzalieva S.V., Kornev E.V. Histological Analysis of Patients with Endoscopically Negative Gastroesophageal Reflux Disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal.* 2006;65(7):74–77. (In Russ.) Available at: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/88/2006-7>.
25. Reichel O., Issing W.J. Should Patients with pH-Documented Laryngopharyngeal Reflux Routinely Undergo Oesophagogastrroduodenoscopy? A Retrospective Analysis. *J Laryngol Otol.* 2007;121(12):1165–1169. <https://doi.org/10.1017/S0022215107000680>.
26. Vaezi M.F., Schroeder P.L., Richter J.E. Reproducibility of Proximal Probe pH Parameters in 24 Hour Ambulatory Esophageal pH Monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(5):825–829. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9149194/>.
27. Reichel O., Issing W.J. Impact of Different pH Thresholds for 24-Hour Dual Probe pH Monitoring in Patients with Suspected Laryngopharyngeal Reflux. *J Laryngol Otol.* 2008;122(5):485–489. <https://doi.org/10.1017/S0022215107008390>.
28. Merati A.L., Lim H.J., Ulualp S.O., Toohill R.J. Meta-Analysis of Upper Probe Measurements in Normal Subjects and Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114(3):177–182. <https://doi.org/10.1177/000348940511400302>.
29. Noordzij J.P., Khidir A., Desper E., Meek R.B., Reibel J.F., Levine P.A. Correlation of pH Probe-Measured Laryngopharyngeal Reflux with Symptoms and Signs of Reflux Laryngitis. *Laryngoscope.* 2002;112(12):2192–2195. <https://doi.org/10.1097/00005537-200212000-00013>.
30. Reichel O., Keller J., Rasp G., Hagedorn H., Berghaus A. Efficacy of once-Daily Esomeprazole Treatment in Patients with Laryngopharyngeal Reflux Evaluated by 24-Hour pH Monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(2):205–210. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.10.011>.
31. Muderris T., Gokcan M.K., Yorulmaz I. The Clinical Value of Pharyngeal pH Monitoring Using a Double-Probe, Triple-Sensor Catheter in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;155(2):163–167. <https://doi.org/10.1001/archoto.2008.532>.
32. Golub J.S., John M.M. 3<sup>rd</sup>, Lim J.H., DeGaudio J.M., Klein A.M. Comparison of an Oropharyngeal pH Probe and a Standard Dual pH Probe for Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118(1):1–5. <https://doi.org/10.1177/000348940911800101>.
33. Sataloff R.T., Hawkshaw M.J., Gupta R. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: An Overview on Disease Mechanisms, Treatments, and Research

- Advances. *Discov Med*. 2010;10(52):213–224. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875343/>.
34. Johnston N., Dettmar PW., Lively M.O., Postma G.N., Belafsky P.C., Birchall M., Koufman J.A. Effect of Pepsin on Laryngeal Stress Protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) Response: Role in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(1):47–58. <https://doi.org/10.1177/000348940611500108>.
35. Weitzendorfer M., Antoniou S.A., Schredl P., Witzel K., Weitzendorfer I.C., Majerus A. et al. Pepsin and Oropharyngeal pH Monitoring to Diagnose Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1780–1786. <https://doi.org/10.1002/lary.28320>.
36. Hoppe T., Zaidi A.H., Matsui D., Martin S.A., Komatsu Y., Lloyd E.J. et al. Sep70/Pepsin Expression in Hypopharynx Combined with Hypopharyngeal Multichannel Intraluminal Impedance Increases Diagnostic Sensitivity of Laryngopharyngeal Reflux. *Surg Endosc*. 2018;32(5):2434–2441. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5943-9>.
37. Eckley C.A., Michelsohn N., Rizzo L.V., Tadokoro C.E., Costa H.O. Salivary Epidermal Growth Factor Concentration in Adults with Reflux Laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(4):401–406. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.01.020>.
38. Eckley C.A., Rios L. da S., Rizzo L.V. Salivary EGF Concentration in Adults with Reflux Chronic Laryngitis before and after Treatment: Preliminary Results. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(2):156–160. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)31060-0](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)31060-0).
39. Eckley C.A., Sardinha L.R., Rizzo L.V. Salivary Concentration of Epidermal Growth Factor in Adults with Reflux Laryngitis before and after Treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013;122(7):440–444. <https://doi.org/10.1177/000348941312200705>.
40. Birchall M.A., Bailey M., Gutowska-Owsiak D., Johnston N., Inman C.F., Stokes C.R. et al. Immunologic Response of the Laryngeal Mucosa to Extraesophageal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(12):891–895. <https://doi.org/10.1177/000348940811701205>.
41. Ylitalo R., Thibeault S.L. Relationship between Time of Exposure of Laryngopharyngeal Reflux and Gene Expression in Laryngeal Fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(10):775–783. <https://doi.org/10.1177/000348940611501011>.
42. Thibeault S.L., Smith M.E., Peterson K., Ylitalo-Moller R. Gene Expression Changes of Inflammatory Mediators in Posterior Laryngitis due to Laryngopharyngeal Reflux and Evolution with PPI Treatment: A Preliminary Study. *Laryngoscope*. 2007;117(11):2050–2056. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318124a992>.
43. Dilen da Silva C.E., Niedermeier B.T., Portinha F. Reflux Laryngitis: Correlation between the Symptoms Findings and Indirect Laryngoscopy. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 19(3):234–237. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399794>.
44. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope*. 2001;111(8):1313–1317. <https://doi.org/10.1097/00005537-200108000-00001>.
45. Hicks D.M., Ours T.M., Abelson T.I., Vaezi M.F., Richter J.E. The Prevalence of Hypopharynx Findings Associated with Gastroesophageal Reflux in Normal Volunteers. *J Voice*. 2002;16(4):564–579. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00132-7](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00132-7).
46. Hanson D.G., Kamel P.L., Kahrilas P.J. Outcomes of Antireflux Therapy for the Treatment of Chronic Laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(7):550–555. <https://doi.org/10.1177/000348949510407009>.
47. Remacle M., Lawson G. Diagnosis and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14(3):143–149. <https://doi.org/10.1097/01.moo.00001931891722591>.
48. Harris M.S., Rotenberg B.W., Roth K., Sowerby L.J. Factors Associated with Lingual Tonsil Hypertrophy in Canadian Adults. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;46(1):32. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0209-z>.
49. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). *J Voice*. 2002;16(2):274–277. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00097-8](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00097-8).
50. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Laryngopharyngeal Reflux Symptoms Improve before Changes in Physical Findings. *Laryngoscope*. 2001;111(6):979–981. <https://doi.org/10.1097/00005537-200106000-00009>.
51. Reichel O., Dressel H., Wiederanders K., Issing W.J. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Esomeprazole for Symptoms and Signs Associated with Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(3):414–420. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.06.003>.
52. Lien H.C., Wang C.C., Hsu J.Y., Sung F.C., Cheng K.F., Liang W.M. et al. Classical Reflux Symptoms, Hiatus Hernia and Overweight Independently Predict Pharyngeal Acid Exposure in Patients with Suspected Reflux Laryngitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(1):89–98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04502.x>.
53. Schenk B., Kuipers E., Klinkenberg-Knol E., Festen H.P., Jansen E.H., Tuynman H.A. et al. Omeprazole as a Diagnostic Tool in Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(11):1997–2000. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9362179/>.
54. Karkos P.D., Wilson J.A. Empiric Treatment of Laryngopharyngeal Reflux with Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2006;116(1):144–148. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000191463.67692.36>.
55. Altundag A., Cayonu M., Salihoglu M., Yazici H., Kurt O., Yalcinkaya E., Saglam O. Laryngopharyngeal Reflux Has Negative Effects on Taste and Smell Functions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(1):117–121. <https://doi.org/10.1177/0194599816640249>.
56. Lou Z. Assessment of Laryngopharyngeal Reflux and the Shape of the Eustachian Tube Should Be Considered in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Chronic Otitis Media. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(12):4265–4266. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4684-7>.
57. Aydin E., Tastan E., Aydogan F., Arslan N., Karaca G. Role of Nasopharyngeal Reflux in the Etiology of Otitis Media with Effusion. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;40(6):499–503. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22420439/>.
58. Williams R.B., Szczesniak M.M., Maclean J.C., Brake H.M., Cole I.E., Cook I.J. Predictors of Outcome in an Open Label, Therapeutic Trial of high-Dose Omeprazole in Laryngitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):777–785. <https://doi.org/10.1111/j.1572-4024.2004.04151.x>.
59. Nennstiel S., Andrea M., Abdelhafez M., Haller B., Schmid R.M., Bajbouj M., Becker V. pH/Multichannel Impedance Monitoring in Patients with Laryngo-Pharyngeal Reflux Symptoms: Prediction of Therapy Response in Long-Term Follow-Up. *Arab J Gastroenterol*. 2016;17(3):113–116. <https://doi.org/10.1016/j.jag.2016.08.007>.
60. Lechen J.R., Saussez S., Schindler A., Karkos PD., Hamdan A.L., Harmegnies B., De Marre L.G., Finck C., Journe F., Paesmans M., Vaezi M.F. Clinical Outcomes of Laryngopharyngeal Reflux Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1174–1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>.
61. Lunev A.V. pH-metry Indices of the Throat and the Larynx Secretion in the Patients with Chronic Laryngitis and Pharyngolaryngeal Reflux. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region*. 2009;(7):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8111>.
62. Khrustaleva E.V., Pedder V.V., Shishkina N.M., Lubyanskaya T.G. Interrelation of pH Level of Mucous Membrane of Stomatopharynx and Mucology Existence at Patients with Gerd. *Meditina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and Education in Siberia*. 2013;(6). (In Russ.) Available at: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1195>.

### Информация об авторах:

**Анготоева Ирина Борисовна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [angotoeva@mail.ru](mailto:angotoeva@mail.ru)

**Айларов Анатолий Казбекович**, аспирант кафедры оториноларингологии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [dr.ailarov@yandex.ru](mailto:dr.ailarov@yandex.ru)

**Косяков Сергей Яковлевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [serkosykov@yandex.ru](mailto:serkosykov@yandex.ru)

**Лоранская Ирина Дмитриевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [gastromapo@yandex.ru](mailto:gastromapo@yandex.ru)

**Румянцева Елена Евгеньевна**, врач-оториноларинголог, Андромед-клиника; 630005, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42, оф. 321; [rum\\_e@mail.ru](mailto:rum_e@mail.ru)

### Information about the authors:

**Irina B. Angotoeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [angotoeva@mail.ru](mailto:angotoeva@mail.ru)

**Anatoliy K. Aylarov**, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [dr.ailarov@yandex.ru](mailto:dr.ailarov@yandex.ru)

**Sergey Ya. Kosyakov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [serkosykov@yandex.ru](mailto:serkosykov@yandex.ru)

**Irina D. Loranskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [gastromapo@yandex.ru](mailto:gastromapo@yandex.ru)

**Elena E. Rumyantseva**, Otorhinolaryngologist, Andromed-Clinic; 42, 321 Office, Gogol St., Novosibirsk, 630005, Russia; [rum\\_e@mail.ru](mailto:rum_e@mail.ru)

# Клинико-фармакологические подходы к лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите

В.Н. Дроздов<sup>1</sup>, Е.В. Ших<sup>1</sup>, А.А. Астаповский<sup>1</sup>, Ю.В. Котлячкова<sup>3</sup>, Л.Е. Добровольская<sup>4</sup>, А.К. Стародубцев<sup>1</sup>, И.А. Комиссаренко<sup>5</sup>, С.Ю. Сереброва<sup>1,2</sup>✉, [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

<sup>3</sup> Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21

<sup>4</sup> Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноzemцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

<sup>5</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

## Резюме

Хронический панкреатит – многофакторное заболевание, при котором повторяющиеся эпизоды воспаления поджелудочной железы способствуют развитию фиброзной ткани, что приводит к возникновению хронической боли, а также экзокринной и эндокринной недостаточности. Заболеваемость и распространность хронического панкреатита в мире растут, о чем свидетельствуют актуальные статистические данные. Кроме того, растут и ежегодные расходы, связанные с лечением экзокринной и эндокринной недостаточности. Только в США ежегодные расходы на лечение данных осложнений составляют 75,1 млн долл. Экзокринная недостаточность – одно из частых осложнений, которое характеризуется дефицитом ферментов поджелудочной железы, приводящим к развитию синдрома мальабсорбции (нарушению всасывания питательных веществ, витаминов и минералов). Из-за увеличения заболеваемости и ухудшения качества жизни, связанного с данным состоянием, целью лечения является восполнение дефицита экзокринных ферментов с помощью пероральной заместительной терапии панкреатическими энзимами. Основа данной терапии состоит в том, чтобы доставить активированные, неразрушенные ферменты непосредственно в тонкий кишечник во время приема пищи. Во многих исследованиях было показано, что назначение заместительной ферментативной терапии улучшает симптомы, связанные с экзокринной недостаточностью, способствует снижению прогрессирования остеопении и улучшает выживаемость таких пациентов. Применение панкреатина способствует коррекции экзокринной недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом. Представленные в статье данные свидетельствуют о том, что препарат является безопасным и эффективным средством, отвечает всем современным стандартам и требованиям и может использоваться для коррекции ферментативной недостаточности поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, экзокринная недостаточность, заместительная ферментная терапия, панкреатин, стеаторея, липаза, мальабсорбция

**Для цитирования:** Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Котлячкова Ю.В., Добровольская Л.Е., Стародубцев А.К., Комиссаренко И.А., Сереброва С.Ю. Клинико-фармакологические подходы к лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Медицинский совет*. 2021;(15):58–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-58-67>.

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

# Clinical and pharmacological approaches to the management of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis

Vladimir N. Drozov<sup>1</sup>, Evgenia V. Shikh<sup>1</sup>, Alexander A. Astapovskiy<sup>1</sup>, Yulia V. Kotlyachkova<sup>3</sup>, Lada E. Dobrovolskaya<sup>3</sup>, Alexey K. Starodubtsev<sup>1</sup>, Irina A. Komissarenko<sup>5</sup>, Svetlana Y. Serebrova<sup>1,2</sup>✉, [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

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

<sup>2</sup> Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051

<sup>3</sup> Spasokukotsky City Clinical Hospital; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia

<sup>4</sup> Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

<sup>5</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

## Abstract

Chronic pancreatitis is a multifactorial disease in which repeated episodes of inflammation of the pancreas contribute to the development of fibrous tissue, leading to chronic pain, as well as exocrine and endocrine insufficiency. The incidence and prevalence

of chronic pancreatitis in the world are growing, as evidenced by current statistics. In addition, the annual costs associated with the treatment of exocrine and endocrine insufficiency are also increasing. In the United States alone, the annual cost of treating these complications is \$ 75.1 million. Exocrine insufficiency is one of the most frequent complications, which is characterized by a deficiency of pancreatic enzymes, leading to the development of malabsorption syndrome (impaired absorption of nutrients, vitamins and minerals). Due to the increased incidence and deterioration of the quality of life associated with this condition, the goal of treatment is to compensate for the deficiency of exocrine enzymes with oral pancreatic enzyme replacement therapy. The core of this therapy is to deliver activated, unbroken enzymes directly to the small intestine during a meal. Many studies have shown that prescribing enzyme replacement therapy improves symptoms associated with exocrine insufficiency, reduces the progression of osteopenia, and improves survival in such patients. The use of pancreatin contributes to the correction of exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. The data presented in the article indicate that the drug is a safe and effective agent, meets all modern standards and requirements, and can be used to correct enzymatic pancreatic insufficiency.

**Keywords:** chronic pancreatitis, exocrine insufficiency, enzyme replacement therapy, pancreatin, steatorrhea, lipase, malabsorption

**For citation:** Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskiy A.A., Kotlyachkova Y.V., Dobrovolskaya L.E., Starodubtsev A.K., Komissarenko I.A., Serebrova S.Y. Clinical and pharmacological approaches to the management of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):58–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-58-67>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит – это многофакторный воспалительный синдром, при котором повторяющиеся эпизоды воспаления поджелудочной железы приводят к тому, что нормальная железистая ткань замещается фиброзной, что в конечном итоге приводит к атрофии железы, деформации и кальцификации протоков, развитию хронической боли, экзокринной и эндокринной недостаточности, снижению качества и продолжительности жизни [1]. Хронический панкреатит чаще всего возникает в результате кумулятивного по этиологии и патогенезу продолжительного повреждения поджелудочной железы, характеризуется внезапным началом и чаще всего обратимым характером острого панкреатита, который возникает, как правило, после четко идентифицируемого побуждающего фактора [2].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Актуальные статистические данные демонстрируют, что заболеваемость хроническим панкреатитом в мире колеблется от 4,4 до 14 на 100 000 населения с распространенностью 36,9–52,4 на 100 000 человек, с преобладанием мужчин в 1,5–4,6 раза [3]. В США распространенность в 2001–2013 гг. среди взрослых американцев, имеющих медицинскую страховку, была несколько выше и составляла 25,4–98,7 на 100 000 человек. Средний возраст пациентов составлял 44–55 лет [4]. Анализ данных медицинских регистров США, опубликованный в 2019 г., показал, что панкреатит (острый и хронический) входит в тройку наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, и с 2006 г. на него приходились 12% всех обращений за неотложной медицинской помощью [5]. В России распространенность составляет 27,4–50 случаев на 100 000 населения. Повсеместно наблюдается тенден-

ция к увеличению заболеваемости хроническим панкреатитом: за последние 30 лет – более чем в два раза [6]. Экономическое бремя хронического панкреатита огромно. Так, например, в США ежегодные расходы на лечение экзокринной и эндокринной дисфункции поджелудочной железы составляют 75,1 млн долл., а на обезболивание тратится дополнительно 638 млн долл. [7]. Летальность составляет почти 50% в течение 20–25 лет после постановки диагноза [8].

## ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Современные сведения о рассматриваемой патологии свидетельствуют о множественности факторов риска, отраженных в классификации TIGAR-O [Whitcomb & North American Pancreatitis Study Group 2019], где хронический панкреатит по этиологии определяют как:

- Т – Toxic-metabolic (токсический/метаболический), связанный с злоупотреблением алкоголя, табакокурением, гиперкальциемией и т. д.;
- I – Idiopathic (идиопатический);
- G – Genetic (наследственный), связанный с мутациями гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – ген трансмембранныого регулятора муковисцидоза), мутациями SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1 – панкреатический секреторный ингибитор трипсина) и т. д. [9];
- A – Autoimmune (автоиммунный);
- R – Recurrent acute or severe acute pancreatitis (рецидивирующий острый или тяжелый острый панкреатит);
- О – Obstructive (обструктивный) – стеноз сфинктера Одди, механическая обструкция протока pancreas divisum и т. д.

Алкоголь и табак являются наиболее значимыми этиологическими факторами хронического панкреатита, обладающими синергичным действием. У пациентов

с хроническим употреблением алкоголя одновременное табакокурение связано с пятикратным повышением риска развития хронического панкреатита [10]. Однако у подавляющего большинства лиц, употребляющих алкоголь и табак, хронический панкреатит не возникает, что свидетельствует о важности генетической предрасположенности к развитию заболевания. Хронический панкреатит развивается медленно, начиная с клеточного повреждения, за которым следует воспаление и фиброз. Ацинарные клетки, составляющие большую часть объема поджелудочной железы, синтезируют и секрецируют пищеварительные ферменты в протоковую систему. Алкоголь напрямую вызывает повреждение ацинарных клеток своими метаболитами [11]. Неблагоприятное воздействие алкоголя на протоковые и звездчатые клетки также вносит свой вклад в патогенез хронического панкреатита [12]. Кроме того, спирт этиловый вызывает спазм сфинктера Одди, что приводит к развитию внутрипотовой гипертензии, в результате чего стенки протоков становятся проницаемыми для ферментов, при активации которых происходит аутолиз («самопереваривание») паренхимы поджелудочной железы [12]. Курение способствует повреждению ацинарных клеток благодаря производному никотина нитрозамин-кетону [13]. Мутации в некоторых генах (например, в гене SPINK1) приводят к преждевременной повышенной активации трипсиногена с повреждением клеток железы из-за аутолиза [14].

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Существует нескольких основных гипотез о механизмах возникновения хронического панкреатита. Первая утверждает, что хронический панкреатит развивается после нескольких эпизодов тяжелого острого панкреатита [15]. С течением времени после повторных эпизодов острого панкреатита регенерация поврежденных участков паренхимы, которая происходит при участии воспалительных и звездчатых клеток, становится невозможной, и некротизированная ткань замещается фиброзной [16]. Другая гипотеза включает модель т. н. двух ударов: единичный эпизод острого панкреатита вызывает инфильтрацию поджелудочной железы воспалительными клетками и активирует звездчатые, а продолжающееся повреждение (например, алкоголем) или стресс приводят к развитию фиброза при участии уже активированных звездчатых и иммунных клеток [17]. Теория окислительного стресса предполагает, что во время окисления мембранных липидов происходит экспрессия факторов транскрипции (например, ядерного фактора kB (NFkB)), что приводит к внутрипузырной активации протеаз с последующим некрозом ацинарных клеток, воспалению и фиброзу [18]. Еще одним возможным механизмом развития хронического панкреатита считается формирование белковых пробок в протоках поджелудочной железы в результате дисбаланса между жидкой и белковой частью панкреатического сока (например, при мутации в гене CTR клетки, выстилающие внутрирольковые протоки, не способны синтезировать достаточное количество

щелочной жидкости, содержащей бикарбонат). Эти проблемы вызывают обструкцию протоков, что в итоге, как было сказано выше, приводит к развитию внутрипотовой гипертензии и ранней активации ферментов с последующим аутолизом железы [19].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Боль в животе является основным симптомом хронического панкреатита. Она присутствует примерно у 80% пациентов, страдающих этим заболеванием [20]. Чаще всего боль локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливается после приема пищи. Наличие и характер боли не всегда коррелируют со степенью тяжести хронического панкреатита. Пациенты также могут испытывать тошноту, рвоту, особенно во время приступов боли [21]. Развитие эндокринной недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом начинается примерно через 10–20 лет после постановки диагноза и в среднем затрагивает 25–80% пациентов [22]. В результате развивается панкреатогенный диабет, также называемый сахарный диабет 3c-типа, связанный с внешнесекреторным повреждением поджелудочной железы различного генеза [23]. Различать сахарный диабет 3c-типа и 1-го, 2-го типов является актуальной клинической проблемой. Диагностика панкреатогенного диабета должна включать в себя оценку экзокринной функции поджелудочной железы, обязательную визуализацию, а также тестирование на наличие аутоантител, характерных для диабета 1-го типа [24]. Утрата функциональных ацинарных клеток, дисфункция протокового эпителия, обструкция протоков или нарушение активации ферментов – все это приводит к развитию экзокринной недостаточности поджелудочной железы у 30–52% пациентов с хроническим панкреатитом. Данное состояние обычно возникает при разрушении более 90% активной паренхимы. Экзокринная недостаточность определяется как состояние, при котором происходит снижение активности ферментов поджелудочной железы в просвете кишечника ниже порогового уровня, необходимого для поддержания нормального пищеварения [25]. Экзокринная недостаточность проявляется стеатореей (избыток жира в кале), диареей, метеоризмом, потерей веса, недоеданием, метаболическими заболеваниями костей, дефицитом витаминов и минералов [26]. Длительная мальабсорбция жиров может привести к дефициту жирорастворимых витаминов (A, D, E, K). В результате пониженного всасывания витамина D пациенты с экзокринной недостаточностью подвергаются высокому риску развития остеопении, остеопороза и саркопении, при этом количество подкожного и висцерального жира не уменьшается [27]. S.S. Olesen et al. в своем недавнем исследовании 2019 г. продемонстрировали, что среди 182 пациентов с экзокринной недостаточностью распространенность саркопении составила 17%, а 74% больных с саркопенией имели ИМТ в нормальном или избыточном диапазоне. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы являлась независимым фактором риска развития сарко-

пении (ОШ 3,8 95% ДИ [1,2–12,5];  $p = 0,03$ ) [28]. В другом исследовании оценивалось, влияет ли наличие экзокринной недостаточности на летальность пациентов с хроническим панкреатитом. Всего 430 пациентов с хроническим панкреатитом приняли участие в этом исследовании, из них у 126 была диагностирована экзокринная недостаточность. Наиболее частыми причинами смерти были: онкология (40,4%), инфекция (21,3%) и острое сердечно-сосудистое событие (14,9%). Многофакторный анализ показал связь между повышенной смертностью и наличием экзокринной недостаточности (ОР 2,59 95% ДИ [1,42–4,71];  $p < 0,003$ . Авторы данного исследования пришли к выводу, что экзокринная недостаточность была независимым значимым фактором риска летальности у пациентов с хроническим панкреатитом. Эти результаты подтверждают необходимость как можно более ранних диагностики и лечения экзокринной недостаточности для снижения летальности у пациентов с хроническим панкреатитом [29].

Одно из самых частых осложнений хронического панкреатита – формирование псевдокист. Они образуются на месте некроза, могут быть бессимптомными или вызывать боль путем сдавления соседних органов в брюшной полости [30]. Наиболее грозным осложнением хронического панкреатита является повышенный риск развития аденокарциномы поджелудочной железы. Она чаще возникает у курящих пациентов, у больных с длительным анамнезом заболевания, а также с наследственной предрасположенностью [31]. Аденокарцинома развивается примерно в 4–5% случаев на протяжении всей жизни пациентов с хроническим панкреатитом. В то же время при наследственной предрасположенности к панкреатитам (например, при мутации в гене PRSS1 – ген, кодирующий катионный трипсиноген) этот риск возрастает до 40% [31].

## ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Во многих случаях постановка диагноза «хронический панкреатит» остается клинически сложной задачей. В 2009 г. (с пересмотром в 2015 г.) в Японии было предложено первое клиническое руководство по хроническому панкреатиту, признанное авторитетным медицинскими сообществами многих стран мира [32]. В 2017 г. в крупном метаанализе была рассмотрена диагностическая эффективность компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндоскопического ультразвукового исследования (УЗИ), эндоскопической ретроградной холангипанкреатографии (ЭРХПГ) и трансабдоминального УЗИ при хроническом панкреатите [33]. Эндоскопическое УЗИ и ЭРХПГ имели самую высокую чувствительность (81–95% ДИ [70–89%] и 82–95% ДИ [76–87%] соответственно), а трансабдоминальное УЗИ – самую низкую (67% ДИ [53–78%]). Специфичность же составила примерно 90% или выше для всех упомянутых методов исследования [33]. На сегодняшний день отечественные и иностранные клинические рекомендации предлагают в первую очередь

использовать лучевые методы диагностики, которые дают изображения поперечного сечения (мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), МРТ) [34, 35]. В тех случаях, когда МСКТ или МРТ не дают четких результатов, следует проводить эндоскопическое УЗИ [36]. Оно сопоставимо по чувствительности с КТ, однако этот метод требует высокой квалификации специалиста и строго стандартизированного подхода [35]. Магнитно-резонансная панкреатохолангия (МРХПГ) со стимуляцией секретином является лучшим методом визуализации для диагностики изменений паренхимы и протоков. Кроме того, этот метод позволяет обнаружить внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы путем полу количественного измерения наполнения двенадцатиперстной кишки [37]. ЭРХПГ – инвазивная процедура с высоким риском осложнений, которую применяют в том случае, когда эндоскопическое УЗИ или МРХПГ недоступно, а результаты, полученные по МСКТ или МРТ, недостаточно информативны.

## ДИАГНОСТИКА ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Существуют прямые и непрямые методы диагностики внешнесекреторной недостаточности. Прямые зондовые методы непосредственно оценивают объем панкреатического сока, концентрацию в нем ферментов, бикарбонатов. Однако, несмотря на хорошую чувствительность, их применение в настоящий момент практически не осуществляется ввиду того, что они являются инвазивными, дорогостоящими, трудоемкими, а также плохо переносятся пациентами. Более того, методы не стандартизированы из-за отсутствия соответствующих протоколов и не являются общедоступными [38]. В настоящий момент для оценки внешнесекреторной недостаточности широкое применение нашли косвенные тесты. Эти тесты экономически выгодны, их легче выполнить, и они легко переносятся пациентами. Определение активности эластазы-1 в кале чаще иммуноферментным методом является наиболее часто используемым непрямым тестом [39]. Эластаза-1 – протеолитический фермент, продуцируемый ацинарными клетками, который связывается с солями желчных кислот и проходит через кишечник практически в неизменном виде, поэтому его можно обнаружить в кале. Концентрация < 200 мкг/г считается ненормальной и может свидетельствовать о первичной экзокринной недостаточности [40]. Определение жира в кале является стандартным копрологическим исследованием, которое было разработано еще в 1949 г. [41]. Впоследствии этот тест стали использовать для определения коэффициента абсорбции жира. Данное исследование предполагает 72-часовой сбор фекалий для определения концентрации в них жира на фоне 5-дневной диеты с содержанием в пище жира в количестве 80–120 г/сут. Диагноз «стеаторея» может быть поставлен, если в стуле содержится более 7 г жира/100 г стула в сутки, а коэффициент его абсорбции меньше 93% считается патологическим. Кроме того, это единственный тест, одобренный FDA и EMA для

использования в клинических исследованиях оценки эффективности препаратов заместительной терапии [42]. Дыхательный тест требует перорального приема различных  $^{13}\text{C}$ -меченных субстратов. После внутриуденального гидролиза субстрата специфическими ферментами поджелудочной железы метаболиты, меченные  $^{13}\text{C}$ , высвобождаются, абсорбируются в кишечнике и метаболизируются в печени. В результате образуется  $^{13}\text{CO}_2$  – газ, выделяющийся с выдыхаемым воздухом [43]. Субстраты, используемые в панкреатологических дыхательных тестах ( $^{13}\text{C}$ -смешанные триглицериды,  $^{13}\text{C}$ -гиолеин и т. д.), гидролизуются липазами поджелудочной железы. Содержание  $^{13}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе ниже 23% от должного за 6 ч указывает на нарушение переваривания жиров [44].

## МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коррекцию экзокринной недостаточности поджелудочной железы начинают с изменения рациона питания. Раньше считалось, что данной категории пациентов следует снизить количество потребляемых жиров до 20 г/сут. Однако доказано, что сочетание заместительной ферментной терапии и диеты с достаточным количеством жиров приводит к более эффективному перевариванию и всасыванию липидов, чем применение диеты со сниженным количеством жиров [45]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что пациентам с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью не требуется ограничение жиров, если им назначена адекватная заместительная ферментная терапия [46]. При экзокринной недостаточности рекомендовано разделять прием пищи в течение дня на 6 порций небольших размеров, а также следуя полностью отказаться от употребления алкоголя [47].

Заместительная ферментная терапия считается основным методом терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы. В метаанализе 17 исследований было показано, что применение ферментных препаратов значительно улучшает коэффициент абсорбции жиров по сравнению с исходным уровнем ( $83,7 \pm 6,0$  vs  $63,1 \pm 15,0$ ,  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 89\%$ ) и плацебо ( $83,2 \pm 5,5$  vs  $67,4 \pm 7,0$ ,  $p = 0,0001$ ;  $I^2 = 86\%$ ). Кроме того, было обнаружено, что препараты с высоким содержанием ферментов и с энтеросолюбильной оболочкой показывают тенденцию к большей эффективности, чем препараты с низким содержанием и без оболочки [48]. До 2010 г. FDA не регулировала и не предъявляла требования к препаратам, содержащим ферменты поджелудочной железы. Все это приводило к тому, что препараты довольно сильно отличались по качественно-количественному составу и, следовательно, обладали разной активностью. В результате в 2010 г. FDA санкционировало утверждение единого состава препаратов, используемых для заместительной ферментной терапии. Было представлено руководство по минимальным стандартам, касающимся количества и стабильности ферментов, а также по исследованиям,

необходимым для установления эффективности [49]. Все ферментативные препараты для заместительной терапии получают из поджелудочной железы свиньи. Они содержат все энзимы поджелудочной железы (амилазу, протеазы и липазу), но именно липаза играет наиболее важную роль в терапии. В настоящий момент ферментные препараты должны отвечать следующим требованиям:

- содержать в своем составе определенное количество ферментов;
- иметь диаметр частиц  $\leq 2$  мм [50];
- быть покрыты энтеросолюбильной оболочкой, которая препятствует растворению препарата в кислой среде желудка, благодаря чему интактные энзимы поступают в двенадцатиперстную кишку, где в щелочной среде покрытие быстро растворяется и ферменты высвобождаются и начинают действовать в просвете кишечника.

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы, для лечения мальабсорбции рекомендуется использовать капсулированный панкреатин в форме микротаблеток или мини-микросфер, покрытых кишечно-растворимой оболочкой. Пациент должен получать не менее 25–40 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ЕД на промежуточный [51]. Цель лечения – воспроизвести физиологический процесс пищеварения, который обеспечивает адекватную концентрацию активных ферментов поджелудочной железы в двенадцатиперстной кишке наряду с наличием питательных веществ. Именно по этой причине препараты необходимо принимать во время еды [51]. Пациентам, у которых сохраняются симптомы, несмотря на прием ферментных препаратов, следует удвоить дозировку либо назначить средства, подавляющие кислотную продукцию желудка (например, ингибиторы протонной помпы) [52].

В настоящий момент выделяют несколько разновидностей ферментативных препаратов:

- таблетированные препараты панкреатина;
- препараты панкреатина с включением компонентов желчи;
- препараты панкреатина, содержащие адсорбенты, симетикон и т. д.;
- капсулы, содержащие микросферы/мини-таблетки панкреатина, покрытые энтеросолюбильной оболочкой.

Именно к последней группе относится препарат Мезим®neo 10000 (ранее Пангрол® 10000). Препарат представляет собой капсулы, которые содержат мини-таблетки, покрытые кишечно-растворимой оболочкой. После попадания в желудок капсула быстро растворяется, высвобождая мини-таблетки, которые благодаря своим размерам перемешиваются с химусом и одновременно поступают в двенадцатиперстную кишку, где в слабощелочной среде происходит растворение оболочки и активация ферментов. Таким образом, лекарственная форма Мезима neo 10000 обеспечивает более высокую эффективность препарата по сравнению с фермент-содержащими средствами, производимыми в форме защищенных кишечно-растворимых таблеток (последние из-за своих размеров не могут обеспечить

одновременное поступление и перемешивание ферментов с пищей в кишечник, в результате чего снижается эффективность содержащихся в них энзимов) [52]. Благодаря наличию энтеросолюбильной оболочки у мини-таблеток их можно высыпать из капсулы в стакан или жидкую пищу и при необходимости давать пациентам, которым сложно проглотить целую капсулу (например, маленькие дети или пожилые пациенты), чего не получится сделать с обычной таблеткой, ведь в таком случае нарушится целостность оболочки и ферменты подвергнутся денатурации в кислой среде желудка. Согласно Инструкции по медицинскому применению препарата Мезим® нео 10000 рекомендуется принимать по 2–4 капсулы во время каждого приема пищи, проглатывая капсулы, запивая их достаточным количеством воды<sup>1</sup>. Благодаря тому, что в каждой капсule содержится примерно одинаковое количество мини-таблеток, возможно индивидуально подобрать дозировку для пациента (особенно это актуально в педиатрии). J.M. Löhr et al. в 2017 г. в своей работе сравнивали доступные ферментативные средства *in-vitro*, среди которых был Пангрол® 10000 (в настоящий момент Мезим® нео 10000). После оценки результатов исследования авторы пришли к выводу, что лекарственные формы всех препаратов, включая Пангрол® 10000, были устойчивы в кислой среде желудка, а измеренная активность содержащихся в них ферментов (в расчете на липазу) соответствовала заявленной активности [53]. Мезим® нео 10000 продемонстрировал свою эффективность в нескольких исследованиях. В одном из таких С.М. Ткач и соавт. оценивали эффективность препарата с использованием дыхательного теста. В исследование были включены 45 пациентов: 30 с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью и 15 здоровых добровольцев. Всем пациентам для исходной оценки интрадуоденальной активности панкреатической липазы проводили дыхательный тест. В качестве нормальных показателей панкреатической функции считали суммарную концентрацию  $^{13}\text{CO}_2$  на 360-й мин более 23%. С учетом данных предыдущих исследований, выполненных среди пациентов с хроническим панкреатитом со стеатоцелией и без нее, установлено, что суммарная концентрация  $^{13}\text{CO}_2$  менее 23% свидетельствует о мальдигестии жира [43]. В качестве первичного курса всем пациентам назначали 25000–50000 Ед липазы в форме кишечно-растворимых мини-таблеток в течение двух недель во время каждого приема пищи. У всех пациентов опытной группы до начала терапии были аномальные показатели суммарной концентрации  $^{13}\text{CO}_2$  на 360-й мин (14,9 ± 7,1%), свидетельствующие о недостаточной активности интрадуоденальной липазы. У всех здоровых добровольцев активность панкреатической липазы была нормальной, о чем свидетельствовали нормальные показатели  $^{13}\text{C}$ -триглицеридного дыхательного теста (суммарная концентрация  $^{13}\text{CO}_2$  составила 34,3 ± 8,1%). При

проводении повторного дыхательного теста после приема одной капсулы препарата средний показатель суммарной концентрации  $^{13}\text{CO}_2$  возрос в среднем до 55,3 ± 10,5% (p < 0,001). После индивидуально подобранный дозировки 26 из 30 пациентов добились клинического улучшения суммарной концентрации  $^{13}\text{CO}_2$ , а через 6 мес. такого лечения диарея и стеатоцелия у них отсутствовали, увеличилась масса тела [54].

Успешность применения препарата Мезим® нео 10000 может быть продемонстрирована следующим клиническим случаем.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К гастроэнтерологу обратился мужчина 54 лет с жалобами на боли в верхней половине живота ноющего характера, усиливающиеся после приема пищи, частый жидкий стул до 4–5 раз в сутки (тип 6–7 по Бристольской шкале), похудание на 15 кг за последний год. Симптомы появились 2 года назад и постепенно нарастают.

Из анамнеза известно, что злоупотреблял алкоголем (из расчета 100 г этанола не менее двух раз в неделю), дважды был госпитализирован в связи с острым панкреатитом. Со слов больного, в течение последних 5 лет алкоголь не употребляет.

При осмотре: мужчина пониженного питания, худощавого телосложения, ИМТ 17,7 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы сухие, эластичность снижена, на правой ладони контрактура Дюпюитрена. Живот при пальпации болезненный в эпигастринии и в левом подреберье.

При обследовании: ЭГДС – эрозивный гастрит, дуоденит.

МРХПГ – головка поджелудочной железы увеличена до 42 мм с наличием мелких кист и конкрементов. Главный панкреатический проток 14–17 мм в диаметре, обрывается в дистальном отделе. Ткань поджелудочной железы фиброзно изменена, суживается на границе тела и хвоста.

В общем анализе крови: гемоглобин 118 г/л, эритроциты 4,4 × 10<sup>12</sup>/л, лейкоциты 7,8 × 10<sup>9</sup>/л.

При биохимическом исследовании крови: общий белок 61 г/л, альбумин 29 г/л, глюкоза 6,1 ммоль/л, общий билирубин 23,0 мкмоль/л, креатинин 121 мкмоль/л, холестерин 4,3 ммоль/л, триглицериды 0,31 ммоль/л, АСТ 54 МЕ/л, АЛТ 62 МЕ/л, ЩФ 301 МЕ/л, амилаза 61 МЕ/л, липаза 71 МЕ/л, железо 7,1 мкмоль/л, насыщение трансферина железом 12%.

Анализ кала на эластазу – 93 мкг/г, кислотный стеатокрит 34%.

На основании проведенного обследования больному был установлен диагноз «Хронический фиброзно-склеротический панкреатит, сочетанный клинический вариант, с постоянно присутствующей симптоматикой. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Синдром нарушенного всасывания 1-й ст. Железодефицитная анемия».

Назначены: диета (дробный прием пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков

<sup>1</sup> Инструкция по применению препарата для медицинского применения Мезим® нео 10000. Регистрационный номер: ЛП 001292-170820. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ecbf1818-338e-49a2-b6a0-3b31360568a4&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ecbf1818-338e-49a2-b6a0-3b31360568a4&t=)

и углеводов), омепразол 20 мг/сут, обезболивающая терапия (парацетамол до 3 г/сут), ферментозаместительная терапия (Мезим® нео 10000 4 таблетки на основной прием пищи и по 2 таблетки на промежуточные приемы пищи).

При повторном посещении через 1 мес. больной отмечает уменьшение болей, отказался в течение последней недели от приема парацетамола. Стул 2–3 раза в день (тип 4 по Бристольской шкале). Больной прибавил в весе, ИМТ на день приема 20,1 кг/м<sup>2</sup>.

Данный клинический пример демонстрирует, что адекватная ферментозаместительная терапия позволяет значительно уменьшить диспептический и болевой синдром при хроническом панкреатите.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в базисной терапии эзокринной недостаточности заместительная ферментная терапия играет ключевую роль. Эффективность данной терапии зависит не только от адекватно подобранный дозы и правильного приема, но и от формы лекарственного средства, которая соответствует всем необходимым требованиям и стандартам. Мезим® нео 10000 сочетает в себе все необходимые качества, чтобы стать препаратом выбора для лечения пациентов с эзокринной недостаточностью поджелудочной железы.



Поступила / Received 20.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2021

Принята в печать / Accepted 08.09.2021

## Список литературы

1. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch M, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10249):499–512. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31318-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31318-0).
2. Kichler A, Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs.* 2020;80(12):1155–1168. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01360-6>.
3. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345–354. <https://doi.org/10.1177/2050640614548208>.
4. Machicado J, Dudekula A, Tang G, Xu H, Wu B, Forsmark C, Yadav D. Period prevalence of chronic pancreatitis diagnosis from 2001–2013 in the commercially insured population of the United States. *Pancreatology.* 2019;19(6):813–818. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.07.003>.
5. Peery A, Crockett S, Murphy C, Lund J, Dellon E, Williams J et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019;156(1):254–272.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2 т. М.: Медицина, Шико; 2008.
7. Hall T, Garcea G, Webb M, Al-Leswas D, Metcalfe M, Dennison A. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(3):203–207. <https://doi.org/10.1111/jep.12117>.
8. Jupp J, Fine D, Johnson C. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastro.* 2010;24(3):219–231. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.005>.
9. Shelton C, LaRusch J, Whitcomb D.C. Pancreatitis Overview. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirza G., Amemiya A. (eds.). *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24624459>.
10. Maisonneuve P, Lowenfels A.B., Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch P.G., Andersen J.R. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut.* 2005;54(4):510–514. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.039263>.
11. Apte M, Pirola R, Wilson J. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastr Hepat.* 2010;25(12):1816–1826. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06445.x>.
12. Maléth J, Balázs A, Pallagi P, Balla Z, Kui B, Katona M et al. Alcohol Disrupts Levels and Function of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator to Promote Development of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):427–439.e16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.002>.
13. Alahmari A, Sreekumar B, Patel V, Ashat M, Alexandre M, Uduman A et al. Cigarette toxin 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNK) induces experimental pancreatitis through  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in mice. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0197362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197362>.
14. Mayerle J, Sender M, Hegyi E, Beyer G, Lerch M, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1951–1968.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081>.
15. Klöppel G, Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;420(1):1–4. <https://doi.org/10.1007/BF01605976>.
16. Bhanot U, Möller P. Mechanisms of parenchymal injury and signaling pathways in ectatic ducts of chronic pancreatitis: implications for pancreatic carcinogenesis. *Lab Inves.* 2009;89(5):489–497. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.19>.
17. Yadav D, Whitcomb D. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gas Hepat.* 2010;7(3):131–145. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.6>.
18. Norton I, Apte M, Lux O, Haber P, Pirola R, Wilson J. Chronic ethanol administration causes oxidative stress in the rat pancreas. *J Lab Clin Med.* 1998;131(5):442–446. [https://doi.org/10.1016/s0022-2143\(98\)90145-7](https://doi.org/10.1016/s0022-2143(98)90145-7).
19. Yamaguchi M, Steward M, Smallbone K, Sohma Y, Yamamoto A, Ko S et al. Bicarbonate-rich fluid secretion predicted by a computational model of guinea-pig pancreatic duct epithelium. *J Phys.* 2017;595(6):1947–1972. <https://doi.org/10.1113/jphysphys.2017.59506>.
20. Wilcox C, Yadav D, Ye T, Gardner T, Gelrud A, Sandhu B et al. Chronic Pancreatitis Pain Pattern and Severity Are Independent of Abdominal Imaging Findings. *Clin Gastro Hepatol.* 2015;13(3):552–560. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.015>.
21. Frøkjær J, Olesen S, Drewes A. Fibrosis, Atrophy, and Ductal Pathology in Chronic Pancreatitis Are Associated With Pancreatic Function but Independent of Symptoms. *Pancreas.* 2013;42(7):1182–1187. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31829628f4>.
22. Bellin M, Whitcomb D, Abberbock J, Sherman S, Sandhu B, Gardner T et al. Patient and Disease Characteristics Associated With the Presence of Diabetes Mellitus in Adults With Chronic Pancreatitis in the United States. *Amer J Gast.* 2017;112(9):1457–1465. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.181>.
23. Duggan S, Ewald N, Kelleher L, Griffin O, Gibney J, Conlon K. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nut.* 2017;71(1):3–8. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.127>.
24. Duggan S, Smyth N, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. The Prevalence of Malnutrition and Fat-Soluble Vitamin Deficiencies in Chronic Pancreatitis. *Nutr Clin Prac.* 2014;29(3):348–354. <https://doi.org/10.1177/0884533614528361>.
25. Witt H, Apte M, Keim V, Wilson J. Chronic Pancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1557–1573. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.001>.
26. Duggan S, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. Nutrition Treatment of Deficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis. *Nutr Clin Prac.* 2010;25(4):362–370. <https://doi.org/10.1177/0884533610373772>.
27. Shintakuwa R, Uemura K, Murakami Y, Kondo N, Nakagawa N, Urabe K et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology.* 2017;17(1):70–75. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.10.005>.
28. Olesen S, Büyüksulu A, Köhler M, Rasmussen H, Drewes A. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2019;19(2):245–251. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.01.006>.
29. de la Iglesia-García D, Vallejo-Serna N, Iglesias-García J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz J. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With

- Chronic Pancreatitis. *J Clin Gast.* 2018;52(8):e63-e72. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000917>.
30. Aghdassi A., Mayerle J., Kraft M., Sielenkämper A., Heidecke C., Lerch M. Diagnosis and Treatment of Pancreatic Pseudocysts in Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2008;36(2):105–112. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31815a8887>.
31. Raimondi S., Lowenfels A., Morselli-Labate A., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastro.* 2010;24(3):349–358. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.02.007>.
32. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J., Sata N. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gast.* 2016;51(2):85–92. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1149-x>.
33. Issa Y., Kempeneers M., van Santvoort H., Bollen T., Bipat S., Boermeester M. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(9):3820–3844. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4720-9>.
34. Lörh J., Domínguez-Muñoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *U Eur Gastro J.* 2017;5(2):153–199. <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>.
35. Ивашин В.Т., Маев И.В., Охлобистин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Клинические рекомендации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;(4):70–97. Режим доступа: <http://www.gastro.ru/userfiles/RHronPank14.pdf>.
36. Frøkjær J., Akisik F., Farooq A., Akpinar B., Dasyam A., Drewes A. et al. Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(7):764–773. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.08.012>.
37. Madzak A., Olesen S., Haldorsen I., Drewes A., Frøkjær J. Secretin-stimulated MRI characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2017;17(2):228–236. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.009>.
38. Domínguez Muñoz J. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gast.* 2010;24(3):233–241. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.008>.
39. Chowdhury R., Forsmark C. Pancreatic function testing. *Alim Phar Ther.* 2003;17(6):733–750. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01495.x>.
40. Beharry S., Ellis L., Corey M., Marcon M., Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Ped.* 2002;141(1):84–90. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.124829>.
41. van de Kamer J., Huinink H., Weyers H. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem.* 1949;177(1):347–355. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)57092-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)57092-7).
42. Calvo-Lerma J., Martínez-Barona S., Masip E., Fornés V., Ribes-Koninckx C. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: dose, variability and coefficient of fat absorption. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(10):684–689. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4951/2017>.
43. Ritz M., Fraser R., Di Matteo A., Greville H., Butler R., Cmielewski P., Davidson G. Evaluation of the <sup>13</sup>C-triolein breath test for fat malabsorption in adult patients with cystic fibrosis. *J Gastro Hep.* 2004;19(4):448–453. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2003.03310.x>.
44. Domínguez-Muñoz J., Iglesias-García J., Vilariño-Insua M., Iglesias-Rey M. <sup>13</sup>C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastro Hepat.* 2007;54:484–488. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.004>.
45. Suzuki A., Mizumoto A., Reznikmitr R., Sarr M., DiMago E. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology.* 1999;116(2):431–437. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70141-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70141-1).
46. Safdi M., Bekal P., Martin S., Saeed Z., Burton F., Toskes P. The Effects of Oral Pancreatic Enzymes (Creon 10 Capsule) on Steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2006;33(2):156–162. <https://doi.org/10.1097/00001650-200602000-00004>.
47. Domínguez-Muñoz J. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *J Gastro Hep.* 2011;26(2):12–16. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x>.
48. De la Iglesia García D., Huang W., Szatmary P., Bastón-Rey I., González-López J., Prada-Ramallal G. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016;16(3\_1 Suppl.):S94. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.05.317>.
49. Trang T., Chan J., Graham D. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21<sup>st</sup> century. *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11467–11485. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11467>.
50. Pancreatic Enzyme Replacement Products. *JAMA.* 2017;318(19):1929. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17384>.
51. Ивашин В.Т., Маев И.В., Охлобистин А.В., Алексеенко С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(2):54–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-54-80>.
52. Krishnamurty D.M., Rabiee A., Jagannath S.B., Andersen D.K. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(3):507–520. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3196>.
53. Lörh J., Hummel F., Pirilis K., Steinkamp G., Körner A., Henniges F. Properties of different pancreatic preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(9):1024–1031. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e328328f414>.
54. Ткач С.М., Швец О.В. Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности. *Гастроэнтерология.* 2014;(1):49–54. Режим доступа: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro\\_2014\\_1\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2014_1_11).

## References

1. Beyer G., Habtezion A., Werner J., Lerch M., Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10249):499–512. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31318-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31318-0).
2. Kichler A., Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs.* 2020;80(12):1155–1168. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01360-6>.
3. Lévy P., Domínguez-Muñoz E., Imrie C., Löhr M., Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345–354. <https://doi.org/10.1177/2050640614548208>.
4. Machicado J., Dudekula A., Tang G., Xu H., Wu B., Forsmark C., Yadav D. Period prevalence of chronic pancreatitis diagnosis from 2001–2013 in the commercially insured population of the United States. *Pancreatology.* 2019;19(6):813–818. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.07.003>.
5. Peery A., Crockett S., Murphy C., Lund J., Dallon E., Williams J. et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019;156(1):254–272.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>.
6. Maev I.V., Kucheryavy Yu.A. *Disease of the pancreas.* 2 vol. Moscow: Meditsina, Shiko; 2008. (In Russ.)
7. Hall T., Garcea G., Webb M., Al-Leswes D., Metcalfe M., Dennison A. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(3):203–207. <https://doi.org/10.1111/jep.12117>.
8. Jupp J., Fine D., Johnson C. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastro.* 2010;24(3):219–231. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.005>.
9. Shelton C., LaRusch J., Whitcomb D.C. Pancreatitis Overview. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A. (eds). *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24624459>.
10. Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Mühlhaupt B., Cavallini G., Lankisch P.G., Andersen J.R. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut.* 2005;54(4):510–514. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.039263>.
11. Apte M., Pirola R., Wilson J. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastro Hepat.* 2010;25(12):1816–1826. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06445.x>.
12. Maléth J., Balázs A., Pallagi P., Balla Z., Kui B., Katona M. et al. Alcohol Disrupts Levels and Function of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator to Promote Development of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):427–439.e16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.002>.
13. Alahmari A., Sreekumar B., Patel V., Ashat M., Alexandre M., Uduman A. et al. Cigarette toxin 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butane (NNK) induces experimental pancreatitis through  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in mice. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0197362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197362>.
14. Mayerle J., Sender M., Hegyi E., Beyer G., Lerch M., Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1951–1968.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081>.
15. Klöppel G., Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;420(1):1–4. <https://doi.org/10.1007/BF01605976>.

16. Bhanot U, Möller P. Mechanisms of parenchymal injury and signaling pathways in ectatic ducts of chronic pancreatitis: implications for pancreatic carcinogenesis. *Lab Inves*. 2009;89(5):489–497. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.19>.
17. Yadav D, Whitcomb D. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gas Hepat*. 2010;7(3):131–145. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.6>.
18. Norton I, Apté M, Lux O, Haber P, Pirola R, Wilson J. Chronic ethanol administration causes oxidative stress in the rat pancreas. *J Lab Clin Med*. 1998;131(5):442–446. [https://doi.org/10.1016/s0022-2143\(98\)90145-7](https://doi.org/10.1016/s0022-2143(98)90145-7).
19. Yamaguchi M, Steward M, Smallbone K, Sohma Y, Yamamoto A, Ko S, et al. Bicarbonate-rich fluid secretion predicted by a computational model of guinea-pig pancreatic duct epithelium. *J Phys*. 2017;595(6):1947–1972. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2017.209001>.
20. Wilcox C, Yadav D, Ye T, Gardner T, Gelrud A, Sandhu B, et al. Chronic Pancreatitis Pain Pattern and Severity Are Independent of Abdominal Imaging Findings. *Clin Gast and Hepatology*. 2015;13(3):552–560. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.015>.
21. Frøkjær J, Olesen S, Drewes A. Fibrosis, Atrophy, and Ductal Pathology in Chronic Pancreatitis Are Associated With Pancreatic Function but Independent of Symptoms. *Pancreas*. 2013;42(7):1182–1187. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31829628f4>.
22. Bellin M, Whitcomb D, Abberbock J., Sherman S, Sandhu B, Gardner T, et al. Patient and Disease Characteristics Associated With the Presence of Diabetes Mellitus in Adults With Chronic Pancreatitis in the United States. *Amer J Gast*. 2017;112(9):1457–1465. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.181>.
23. Duggan S, Ewald N, Kelleher L, Griffin O, Gibney J, Conlon K. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nut*. 2017;71(1):3–8. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.127>.
24. Duggan S, Smyth N, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. The Prevalence of Malnutrition and Fat-Soluble Vitamin Deficiencies in Chronic Pancreatitis. *Nut Clin Prac*. 2014;29(3):348–354. <https://doi.org/10.1177/0884533614528361>.
25. Witt H, Apté M, Keim V, Wilson J. Chronic Pancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1557–1573. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.001>.
26. Duggan S, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. Nutrition Treatment of Deficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis. *Nutr Clin Prac*. 2010;25(4):362–370. <https://doi.org/10.1177/0884533610373772>.
27. Shintakuwa R, Uemura K, Murakami Y, Kondo N, Nakagawa N, Urabe K, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology*. 2017;17(1):70–75. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.10.005>.
28. Olesen S, Büyükkuslu A, Köhler M, Rasmussen H, Drewes A. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2019;19(2):245–251. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.01.006>.
29. de la Iglesia García D., Vallejo-Senra N., Iglesias-García J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gast*. 2018;52(8):e63–e72. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000917>.
30. Aghdassi A., Mayerle J., Kraft M., Sielenkämper A., Heidecke C., Lerch M. Diagnosis and Treatment of Pancreatic Pseudocysts in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36(2):105–112. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31815a8887>.
31. Raimondi S, Lowenfels A, Morselli-Labate A, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Prac Res Clin Gast*. 2010;24(3):349–358. <https://doi.org/10.1016/j.bpr.2010.02.007>.
32. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gast*. 2016;51(2):85–92. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1149-x>.
33. Issa Y, Kempeneers M, van Santvoort H, Bollen T, Bipat S, Boermeester M. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017;27(9):3820–3844. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4720-9>.
34. Löhrl J, Domínguez-Muñoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch M, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *U Eur Gast J*. 2017;5(2):153–199. <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>.
35. Ivashkin V.T., Maev I.V., Ohlobystin A.V., Kucheryavy Yu.A., Truhmanov A.S., Sheptulin A.A. et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis. Clinical guidelines *Rossijskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;(4):70–97. Available at: <http://www.gastro.ru/userfiles/RHronPank14.pdf>.
36. Frøkjær J, Akisik F, Farooq A, Akpinar B, Dasyam A, Drewes A, et al. Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(7):764–773. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.08.012>.
37. Madzak A, Olesen S, Haldorsen I, Drewes A, Frøkjær J. Secretin-stimulated MRI characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(2):228–236. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.009>.
38. Domínguez Muñoz J. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gast*. 2010;24(3):233–241. <https://doi.org/10.1016/j.bpr.2010.03.008>.
39. Chowdhury R, Forsmark C. Pancreatic function testing. *Alim Phar Ther*. 2003;17(6):733–750. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01495.x>.
40. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Ped*. 2002;141(1):84–90. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.124829>.
41. van de Kamer J, Huinink H, Weyers H. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem*. 1949;177(1):347–355. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)57092-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)57092-7).
42. Calvo-Lerma J, Martínez-Barona S, Masip E, Fornés V, Ribes-Koninckx C. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: dose, variability and coefficient of fat absorption. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(10):684–689. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4951/2017>.
43. Ritz M, Fraser R, Di Matteo A, Greville H, Butler R, Cmielewski P, Davidson G. Evaluation of the 13C-triolein breath test for fat malabsorption in adult patients with cystic fibrosis. *J Gastr Hep*. 2004;19(4):448–453. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2003.03310.x>.
44. Domínguez-Muñoz J, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastr Hepat*. 2007;5(4):484–488. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.004>.
45. Suzuki A, Mizumoto A, Rekhnimitr R, Sarr M, DiMagno E. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology*. 1999;116(2):431–437. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70141-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70141-1).
46. Säfdi M, Bekal P, Martin S, Saeed Z, Burton F, Toskes P. The Effects of Oral Pancreatic Enzymes (Creon 10 Capsule) on Steatorrhoea: a multi-center, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2006;33(2):156–162. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.00000226884.32957.5e>.
47. Domínguez-Muñoz J. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *J Gast Hep*. 2011;26(2):12–16. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x>.
48. De la Iglesia García D., Huang W, Szatmary P, Bastón-Rey I, González-López J., Prada-Ramallal G, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(3\_1 Suppl):S94. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.05.317>.
49. Trang T, Chan J, Graham D. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21<sup>st</sup> century. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11467–11485. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11467>.
50. Pancreatic Enzyme Replacement Products. *JAMA*. 2017;318(19):1929. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17384>.
51. Ivashkin V, Ohlobystin A, Lapina T, Trukhmanov A, Sheptulin A, Shifrin O, et al. Diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossijskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):54–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-54-80>.
52. Krishnamurti D.M., Rabiee A, Jagannath S.B., Andersen D.K. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):507–520. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3196>.
53. Löhrl J, Hummel F, Pirlis K, Steinkamp G, Körner A, Henniges F. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(9):1024–1031. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e328328f414>.
54. Tkach S.M., Shvec O.V. Modern approaches to optimization of diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology*. 2014;(1):49–54. (In Russ.) Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro\\_2014\\_1\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2014_1_11).

**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; <http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>; vndrozdov@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; <http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; 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; <https://doi.org/0000-0002-7430-3341>; al.astapovskii@gmail.com

**Котлякова Юлия Владимировна**, врач, Городская клиническая больница имени С.И. Спасокуцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; <https://doi.org/0000-0001-5670-4750>; kotlyachhkova@mail.ru

**Добровольская Лада Евгеньевна**, заведующая неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра №2, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://doi.org/0000-0001-6669-2650>; dobrovolsky@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; <https://doi.org/0000-0001-9842-4503>; 9152340@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; <https://doi.org/0000-0001-5621-2721>; komisarenko@mail.ru

**Сереброва Светлана Юрьевна**, д.м.н., главный научный сотрудник центра клинической фармакологии, 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; <https://doi.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@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; <http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>; vndrozdov@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; <http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; 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; <https://doi.org/0000-0002-7430-3341>; al.astapovskii@gmail.com

**Yulia V. Kotlyachkova**, Medical Officer, Spasokukotsky City Clinical Hospital; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; <https://doi.org/0000-0001-5670-4750>; kotlyachhkova@mail.ru

**Lada E. Dobrovolskaya**, Head of the Neurological Department, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://doi.org/0000-0001-6669-2650>; dobrovolsky@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; <https://doi.org/0000-0001-9842-4503>; 9152340@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, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://doi.org/0000-0001-5621-2721>; komisarenko@mail.ru

**Svetlana Y. Serebrova**, 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; Chief Researcher, Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://doi.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-68-76>

Обзорная статья / Review article

## Гепатобилиарный континуум: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь... Что еще?

А.О. Буеверов<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимиরского, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1.

### Резюме

Функция желчного пузыря не ограничивается, как считалось ранее, накоплением и концентрацией желчи между приемами пищи. Доказано, что он является важным звеном связи печени и кишечника в печеночно-пузырно-кишечной оси, поддерживая метаболический гомеостаз холестерина, триглицеридов и желчных кислот. Отношения между метаболической неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью весьма сложные и, по-видимому, взаимоотягощающие. Не вызывает сомнений факт повышенного риска желчнокаменной болезни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, что связано в первую очередь с общими патогенетическими механизмами. К ним относятся центральная и периферическая инсулинорезистентность, изменение экспрессии транскрипционных факторов: печеночного X-рецептора, фарнезоидного X-рецептора (FXR) и мембранных рецепторов желчных кислот (TGR5). Одновременно предполагается влияние желчнокаменной болезни на течение неалкогольной жировой болезни печени, хотя патогенетические факторы этой ассоциации пока остаются недостаточно изученными. Накапливаются данные о повышенном риске у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени другой патологии билиарного тракта, в частности полипов желчного пузыря и опухолей желчевыводящих путей. В последние годы появились убедительные данные о роли холецистэктомии в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени, что может быть обусловлено нарушением эндокринного баланса и сигнальной функции желчных кислот, возможно, в сочетании с развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Общие терапевтические подходы к лечению взаимосвязанной гепатобилиарной патологии могут включать инсулиносенситайзеры нового поколения, агонисты FXR, а также урсодезоксихолевую кислоту. Таким образом, связь неалкогольной жировой болезни печени и патологии билиарного тракта представляется комплексной и многогранной, а ее дальнейшее изучение открывает перспективы разработки новых методов лечения.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, опухоли билиарного тракта, холецистэктомия, патогенез, лечение

**Для цитирования:** Буеверов А.О. Гепатобилиарный континуум: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь... Что еще? Медицинский совет. 2021;(15):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-68-76>.

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

## Hepatobiliary continuum: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis ... what else?

Alexey O. Bueverov<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

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

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsy; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

### Abstract

The relationship between metabolic non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gallstone disease (GSD) is complex and seemingly interrelated. There is no doubt that there is an increased risk of cholelithiasis in patients with NAFLD, which is primarily associated with general pathogenetic mechanisms. These include central and peripheral insulin resistance, changes in the expression of transcription factors (hepatic X-receptor, farnesoid X-receptor (FXR) and membrane bile acid receptors (TGR5)). At the same time, the effect of gallstone disease on the course of NAFLD is assumed, although the pathogenetic factors of this association are still insufficient. There are accumulating data on an increased risk of other pathologies of the biliary tract in patients with NAFLD, in particular, of gallbladder polyps and tumors of the biliary tract. Recently there have been convincing data on the role of cholecystectomy in the progression of NAFLD, which may be due to disruption of endocrine balance and signaling function of bile acids, as well as the development of bacterial overgrowth in the small intestine. General therapeutic approaches to the treatment of interrelated hepatobiliary pathology may include new generation insulin sensitizers, FXR agonists, and ursodeoxycholic acid. The link between NAFLD and the pathology of the biliary tract is complex and multifaceted, and its further study opens up prospects for the development of new methods of treatment.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, gallbladder polyps, biliary tract tumors, cholecystectomy, pathogenesis, treatment

**For citation:** Bueverov A.O. Hepatobiliary continuum: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis ... what else? *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2021;(15):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-68-76>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), так и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека, выявляясь у 25–30 и 20% в общей популяции соответственно [1–6]. В настоящее время в лексикон клиницистов все более уверенно входит термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени», охватывающий большинство пациентов с НАЖБП, у которых заболевание сопряжено с проявлениями метаболического синдрома (МС) [3, 7]. Можно с уверенностью утверждать, что метаболическая НАЖБП является мультиорганным заболеванием, тесно ассоциированным с сердечно-сосудистой, эндокринной, почечной патологией, злокачественными опухолями и целым рядом других патологических состояний [1, 3, 4].

Аналогично НАЖБП, ЖКБ ассоциирована с инсулино-резистентностью (ИР) и компонентами МС, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз [5, 6]. Заболеваемость обеими нозологическими формами выше у представителей ряда национальностей и увеличивается с возрастом. ЖКБ, как и НАЖБП, сопряжена с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [8–12]. Указанные факты дают основание для изучения общих патогенетических звеньев рассматриваемых болезней.

## ФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Традиционные представления о желчном пузыре как о пассивном резервуаре желчи в настоящее время пересмотрены. Его функция не ограничивается, как считалось прежде, накоплением и концентрацией желчи между приемами пищи. Доказано, что желчный пузырь является важным звеном связи печени и кишечника в печеночно-пузырно-кишечной оси, поддерживая метаболический гомеостаз холестерина, триглицеридов и желчных кислот (ЖК). Моторная активность желчного пузыря регулируется ЖК через их мембранный рецептор TGR5, а также нейрогуморальными сигналами, ассоциированными с пищеварением [13]. К последним относятся, в частности, холецистокинин и фактор роста фибробластов (FGF15/19<sup>1</sup>) – интестинальные субстанции гормональной природы, инициирующие, соответственно, опорожнение и наполнение пузыря. Цикл наполнения-опорожнения желчного пузыря контролирует поступление ЖК в тонкую кишку и их энтерогепатическую циркуляцию [14, 15].

<sup>1</sup> FGF15 у мыши, FGF19 у человека.

Способность стенки желчного пузыря к всасыванию и секреции позволяет регулировать композицию желчи. Пузырный эпителий секreтирует бикарбонаты и муцины, защищающие его клетки от повреждающего действия ЖК. Более того, он секreтирует ряд сигнальных молекул, модулирующих важные метаболические процессы [15, 16]. Реверсивный транспорт жидкости в постпрандиальном периоде осуществляется одновременно с секрецией бикарбонатов; этот процесс опосредуется цАМФ и запускается рядом нейрогуморальных факторов, таких как вазоактивный интестинальный пептид. Секреция желчи в просвет пузыря представляет собой кальций-зависимый энергоемкий процесс с участием присутствующей в желчи АТФ и ЖК. Пузырный эпителий обладает способностью абсорбировать холестерин и осуществляет функцию холецистогепатического шунта для последнего, а также для ЖК.

Установлено, что нарушение моторной функции желчного пузыря не только является важным фактором для формирования конкрементов, но и ведет к многочисленным патологическим последствиям, опосредуемым через секвестрацию ЖК и изменение состава желчи [15, 17].

## ОБЩИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

При рассмотрении общих патогенетических механизмов НАЖБП и ЖКБ обычно в первую очередь обращают внимание на ИР. Действительно, системная и печеночная ИР рассматривается в качестве ключевого патофизиологического звена НАЖБП [18], а печеночная ИР играет важнейшую роль в формировании холестериновых конкрементов [11]. Связь ИР с ЖКБ прослеживается как в общей популяции, так и в группах повышенного риска по билиарному камнеобразованию – больных диабетом 2-го типа, латиноамериканцев, американских индейцев, беременных [19–21]. Однако в последние годы появляется все больше данных, что эта связь неоднонаправленная и нарушение нормального функционирования желчного пузыря может инициировать либо усиливать ИР, по крайней мере у некоторых пациентов [15, 22]. Формирование холестериновых конкрементов включает как изменение композитного состава желчи, в частности перенасыщение ее холестерином, так и снижение сократительной активности желчного пузыря. Дополнительным звеном служит нарушение эпителиальной секреции растворимых протеинов, что способствует нуклеации холестериновых кристаллов. Печеночная ИР ведет к повышению билиарной секреции холестерина при одновременном сниже-

нии синтеза ЖК, что обуславливает усиление литогенных свойств желчи [15, 23].

Получены доказательства, что не только печеночная, но и периферическая ИР способствует образованию желчных камней. Так, типичная для НАЖБП системная ИР вызывает снижение контрактильности желчного пузыря у лиц без сахарного диабета и с нормальной массой тела [24]. Усиленный липогенез *de novo* в условиях ИР способствует развитию печеночного стеатоза посредством активации «липогенной ветви» инсулинового сигнального пути в гепатоцитах [25, 26]. В регуляции печеночного липогенеза участвуют несколько транскрипционных факторов, в т. ч. печеночный X-рецептор (LXR). Последний относится к суперсемейству гетеродимерных ядерных рецепторов, активируемых оксистеролами и вовлеченных в процесс билиарной секреции холестерина. LXR регулирует экспрессию ABC-транспортеров ABCG5/ABCG8, ответственных за каналикулярную экспрессию холестерина и играющих важнейшую роль в патогенезе ЖКБ. Способность свободного холестерина к мощному непосредственному усилинию синтеза жирных кислот и скорости эстерификации холестерина определяет его патогенетическую роль в формировании как желчных камней, так жировой инфильтрации печени [27]. В подтверждение этой концепции продемонстрировано, что LXR опосредует индуцированный диетой липогенез у мышей с участием рецепторов липопротеинов низкой плотности [28], а уровень экспрессии мРНК LXR и ABCG5/G8 оказался повышенным в группе больных ЖКБ без ожирения [29]. Наряду с этим, у людей печеночная экспрессия LXR коррелировала с тяжестью течения НАЖБП [27].

Еще один ключевой транскрипционный фактор, патофизиологически связывающий ЖКБ и НАЖБП, – фарнезоидный X-рецептор (FXR). Он экспрессируется в кишечнике и печени и выступает в качестве метаболического интегратора, регулирующего гомеостаз холестерина, триглицеридов и глюкозы [27]. FXR также регулирует экспрессию каналикулярных транспортеров ABCB11 и ABCB4, которые перемещают, соответственно, ЖК и фосфатидилхолин в желчь, что влияет на билиарную растворимость холестерина. FXR-дефицитные мыши более подвержены развитию НАЖБП на фоне обогащенной жиром диеты; при этом у них наблюдалось быстрое насыщение желчи холестерином, сопровождающееся преципитацией холестериновых кристаллов в желчном пузыре, смещение соотношения желчных солей в пользу гидрофобных и склонность к воспалению стенки пузыря. Роль FXR в патогенезе как НАЖБП, так и ЖКБ позволяет рассматривать его в качестве перспективной терапевтической мишени [30, 31].

Помимо билиарных конкрементов, по-видимому, сходные механизмы участвуют в формировании холестериновых псевдополипов желчного пузыря [17].

К 2010 г. стали накапливаться наблюдения, указывающие на усиление ИР и связанных с ней заболеваний, включая НАЖБП, после холецистэктомии. Это еще раз заставляет задуматься о физиологической роли желчного пузыря в регуляции действия инсулина и обмена веществ в целом. Так, холецистэктомия у мышей ведет к повыше-

нию расхода энергии, билиарной секреции холестерина и ЖК, сопряженной с повышением концентрации последних в крови [22].

Холецистэктомия статистически значимо увеличивает содержание в ткани печени триглицеридов и скорость секреции липопротеинов очень низкой плотности при отсутствии влияния на уровень тощакового инсулина и глюкозы [32]. Механизмы указанных метаболических последствий остаются предметом изучения, однако очевидно, что они включают изменения в обмене и метаболических эффектах ЖК. Последние посредством активации специфических ядерных и мембранных рецепторов, таких как FXR и TGR5, регулируют метаболизм липидов, глюкозы, а также энергетический гомеостаз в печени, кишечнике, жировой ткани [13, 27]. Удаление желчного пузыря, в свою очередь, нарушает энтерогепатическую циркуляцию ЖК [33].

Как и в случае ассоциации НАЖБП и ЖКБ, в цепи патологических процессов задействованы несколько типов рецепторов. Установлено, что ЖК индуцируют синтез и высвобождение FGF 15/19 в энтероцитах, и этот процесс опосредован FXR. FGF 15/19 поступает в печень по воротной вене и снижает интенсивность синтеза ЖК, подавляя активность CYP7A1 через транскрипционные механизмы [34]. Обнаружено, что FGF19 продуцируется эпителиальными клетками желчного пузыря у человека и его синтез снижается у больных как ЖКБ [35], так и НАЖБП [36]. Скорее всего, описанные изменения обусловлены общим патогенетическим звеном – ИР [11, 12].

Другой ЖК-зависимый сигнальный путь, регулирующий энтерогепатическую циркуляцию, опосредован мембранным рецептором ЖК TGR5 [13, 37]. На модели TGR5-дефицитных мышей доказана роль этого рецептора в изменении энергетического баланса после холецистэктомии [22]. Активация TGR5 в энтероэндокринных L-клетках подвздошной кишки и периферических тканях модулирует гомеостаз глюкозы и липидов посредством стимуляции глюкагоноподобного пептида-1 [38]. Потенциально подавление активации TGR5 в бурой жировой ткани и скелетных мышцах может привести к снижению интенсивности окисления жирных кислот, что повлечет за собой аккумуляцию триглицеридов в ткани печени.

Рассмотренные выше механизмы свидетельствуют в пользу гипотезы увеличения циркулирующего пула ЖК вследствие холецистэктомии или, возможно, выраженной дисфункции желчного пузыря вследствие ЖКБ, ведущего к накоплению в печени триглицеридов [12, 39–41]. Более того, подтверждение данной гипотезы позволит рассматривать роль желчного пузыря как органа, регулирующего метаболические процессы в организме в целом.

Определенный интерес представляют результаты исследования О.В. Лебедевой и соавт., указывающие на значительное нарастание частоты синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и его ассоциации с активностью стеатогепатита [42]. Нельзя исключить, что прекращение порционного поступления концентрированной желчи в кишечник создает благоприят-

ные условия для роста патогенной микрофлоры. Последняя, в свою очередь, продуцирует избыточное количество эндотоксина, который, проникая в печень с портальным кровотоком, стимулирует клетки Купффера к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, поддерживающих воспаление ткани печени и фиброгенез.

Установленные и предполагаемые механизмы связи НАЖБП, ЖКБ, холецистэктомии и другой патологии билиарного тракта схематически представлены на рисунке.

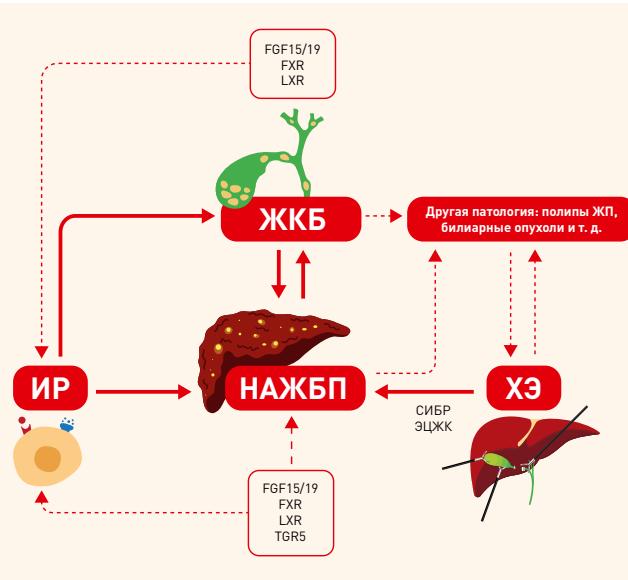
## КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

Ассоциация НАЖБП и ЖКБ прослежена в нескольких наблюдательных исследованиях. Так, T. Koller et al. [18] выявили существенно более высокую распространенность ЖКБ среди лиц с НАЖБП по сравнению с контрольной группой (47 vs. 26% соответственно;  $p < 0,0001$ ), при этом НАЖБП оказалась независимым предиктором холелитиаза. Аналогичные результаты ранее были получены P. Loria et al. [43], продемонстрировавшими значимое преобладание ЖКБ в когорте, включавшей 161 пациента с ультразвуковыми признаками стеатоза печени. Эти данные подтверждаются крупным продольным азиатским исследованием, в котором показана более выраженная ассоциация двух рассматриваемых заболеваний у женщин [44]. В некоторых работах указывается, что фактором риска ЖКБ выступает метаболический синдром, а не собственно НАЖБП [45, 46].

С другой стороны, A.L. Fracazani et al. указывают, что среди 524 итальянцев с гистологически доказанной НАЖБП стеатогепатит выявлялся значительно чаще при наличии ЖКБ по сравнению с ее отсутствием (77 vs. 56%,  $p < 0,01$ ). Весьма интересно, что наличие ЖКБ сочеталось с более выраженным фиброзом печени (F0–1 14%, F2–3 23%, F4 56%;  $p < 0,01$ ), а также некровоспалительной активностью [47]. Между тем Y. Yilmaz et al. в процес-

● **Рисунок.** Взаимоотношения НАЖБП и патологии билиарного тракта

● **Figure.** Relationship between NAFLD and biliary tract pathology



се изучения 441 турецкого пациента корреляцию между ЖКБ и печеночным фиброзом не выявили [48]. Вероятно, в основе приведенных разногласий лежат разные диагностические критерии НАЖБП и стеатогепатита. Систематический обзор и метаанализ 8 исследований с общим числом участников 43 749 человек разных рас позволил установить, что НАЖБП, а также МС и его компоненты по отдельности являются независимым предиктором ЖКБ с усредненным относительным риском (ОР) 1,75 [9]. Метаанализ 9 кросс-секционных, 2 когортных и 1 исследования «случай – контроль» с общим числом участников 79 629 человек установил значимую ассоциацию между ЖКБ и НАЖБП (ОР 1,33; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,55) [16].

Большинство вышеупомянутых исследований включали пациентов, перенесших холецистэктомию, что представляется логичным, т. к. последняя в подавляющем большинстве случаев выполняется по поводу ЖКБ. Однако работы последних лет свидетельствуют о самостоятельной роли холецистэктомии как фактора риска НАЖБП. Так, в исследовании NHANES с 12 232 участниками НАЖБП после холецистэктомии встречалась достоверно чаще: ОР 2,4; 95%-ный ДИ 1,8–3,3, при этом у них в 1,8 раза чаще была повышенной активность АЛТ и в 1,7 раза – ГГТ [49]. Более того, у лиц с холецистэктомией в анамнезе отмечена в два раза большая вероятность госпитализации или смерти вследствие цирроза печени (ОР 2,1, 95%-ный ДИ 1,1–4,0) [50].

Еще в двух работах отмечено нарастание частоты НАЖБП после холецистэктомии в сравнении как с контролем, так и с пациентами с ЖКБ [51, 52]. Таким образом, выявленная ассоциация НАЖБП именно с холецистэктомией, а не только с ЖКБ, по поводу которой она проводилась, позволяет обозначить ее в качестве самостоятельного этиопатогенетического фактора [16, 53]. В подтверждение этой гипотезы свидетельствуют кросс-секционные исследования, результаты которых указывают на повышенный риск МС скорее у холецистэктомированных, чем у пациентов с ЖКБ и здоровых лиц [51, 54]. Магнитно-резонансное определение протонной фракции жира показало, что через 2 года после холецистэктомии у пациентов с нормальной массой тела доля жировой ткани значительно увеличивалась [41].

K. Khaw et al. сравнили две когорты пациентов с ЖКБ, оперированных в 2001–2004 и 2011–2014 гг. соответственно. Во второй когорте отмечена достоверно более высокая частота не только НАЖБП (56,6% vs. 40,2%;  $p < 0,015$ ), но и дислипидемии (45,5% vs. 18,9%;  $p < 0,001$ ) по сравнению с первой [55]. Не вполне ясно, можно ли рассматривать эти различия как результат нарастания распространенности НАЖБП в популяции, или определенную роль играют сроки выполнения холецистэктомии.

Наши собственные данные, полученные в группе молодых больных с НАЖБП и ЖКБ, позволили выявить ассоциацию гистологической активности стеатогепатита в постхолецистэктомическом периоде с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке ( $p = 0,026$ ),

а также длительностью постхолецистэктомического периода ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ). У пациентов после холецистэктомии отмечено более раннее выявление фиброза печени относительно естественного течения НАЖБП, при этом установлена прямая сильная корреляционная связь между степенью тяжести фибротических изменений и длительностью постхолецистэктомического периода ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,047$ ) [42].

В наиболее крупном исследовании A. Kichloo et al. проанализированы данные более 14 млн пациентов в США, госпитализированных за 2016–2017 гг., у 159 259 из которых была диагностирована НАЖБП. Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал наличие сильной связи между НАЖБП и желчными конкрементами (ОР 6,32; 95%-ный ДИ 6,15–6,48;  $p < 0,001$ ). Ассоциация НАЖБП и холецистэктомии при этом была менее выраженной (ОР 1,97; 95%-ный ДИ 1,93–2,01;  $p < 0,001$ ) [56].

Следует отметить, что наличие НАЖБП повышает риск развития не только ЖКБ, но и другой патологии билиарного тракта.

D.W. Ahn et al. установили, что стеатоз печени является независимым фактором риска формирования полипов желчного пузыря (ОР 1,4; 95%-ный ДИ 1,23–1,64;  $p < 0,001$ ), причем умеренный и выраженный стеатоз ассоциировался с наличием крупных полипов ( $\geq 5$  мм). При этом не было обнаружено ассоциации полипов желчного пузыря с саркопенией и количеством висцерального жира [17].

В недавнем исследовании J. Park et al. в течение среднего периода наблюдения 7,2 года более 8 млн человек установили связь НАЖБП с повышенным риском рака билиарного тракта (скорректированный ОР 1,28; 95%-ный ДИ 1,20–1,37), при этом риск достоверно повышался с увеличением тяжести печеночного стеатоза [57].

Интересно, что холецистэктомия сопряжена также с повышенным риском карциноида тонкой кишки [15]. Механизмы данной ассоциации пока не расшифрованы, но можно предполагать, что они по крайней мере частично пересекаются с таковыми при НАЖБП.

Необходимо учитывать, что у пациентов с ЖКБ, перенесших холецистэктомию, часто наблюдаются метаболические нарушения, не устраниющиеся и даже усугубляющиеся после оперативного вмешательства, а также появляются жалобы, связанные с выпадением резервуарной функции желчного пузыря. С целью лечебного воздействия на оба типа нарушений рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Урсосан). В то же время, являясь препаратом с литолитическим и холеретическим действием, УДХК улучшает все звенья энтерогепатической циркуляции желчных кислот, оказывая при этом противовоспалительный эффект и позитивно влияя на состояние гепатоцитов [58–60]. Назначение УДХК пациентам с ЖКБ в сочетании с НАЖБП является патогенетически обоснованным и имеет большие преимущества, приводя к уменьшению степени стеатоза, воспаления в печени (нормализации трансаминаз), предотвращению прогрессирования фиброза, снижению печеночных и сердечно-сосудистых рисков [61, 62].

УДХК обладает доказанной эффективностью в отношении не только растворения холестериновых желчных конкрементов, но и профилактики их образования [63], что указывает на целесообразность раннего ее назначения у пациентов, относящихся к группам риска (наличие ЖКБ у пациентов с НАЖБП не является противопоказанием к назначению УДХК, а служит маркером назначения этого препарата).

УДХК – плейотропный препарат с высочайшим профилем безопасности, не вызывающий значимых нежелательных эффектов при длительном, в т. ч. многолетнем, приеме [58, 59, 63]. Наиболее веским доказательством безопасности УДХК можно считать ее успешное применение при внутрипеченочном холестазе беременных с достижением позитивного эффекта на состояние как матери, так и плода [64].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно с уверенностью утверждать, что между НАЖБП и ЖКБ имеется двунаправленная ассоциация. ЖКБ не только служит независимым фактором риска метаболической НАЖБП, но и способствует ускорению ее прогрессирования. В то же время у пациентов с НАЖБП чаще возникает ЖКБ. Более того, накапливаются данные о повышенном риске у пациентов с НАЖБП другой патологии билиарного тракта, в частности полипов желчного пузыря и опухолей желчевыводящих путей. Патогенез этой взаимосвязи продолжает изучаться, но уже ясно, что центральное место принадлежит ИР. Рассматривая перспективы общих терапевтических подходов к лечению обоих заболеваний, необходимо упомянуть об инсулино-сensитайзерах нового поколения, а также агонистах FXR, которые уже появились на фармацевтическом рынке. При этом в качестве средства профилактики и лечения билиарной патологии сохраняет свое значение УДХК, не только характеризующаяся высоким профилем безопасности, но и уменьшающая побочное действие агонистов FXR.

Все больше появляется убедительных данных – как экспериментальных, так и клинических – о связи холецистэктомии с прогрессированием НАЖБП. Среди предлагаемых патогенетических механизмов безусловный интерес представляют данные о роли желчного пузыря в качестве модулятора инсулинового сигнала посредством секреции FGF15/19. Нельзя также сбрасывать со счетов уменьшение бактерицидного эффекта порционного поступления желчи в тонкую кишку, что ведет к развитию синдрома избыточного бактериального роста и последующей бактериальной и эндотоксиновой транслокации. Таким образом, выполнение «профилактической» холецистэктомии при отсутствии четких показаний может быть не только нецелесообразным, но и опасным, принимая во внимание риск поздних осложнений НАЖБП и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Поступила / Received 27.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2021

Принята в печать / Accepted 17.08.2021



## Список литературы

1. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):7.896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
2. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66(6):1138–1153. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884>.
3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
4. Драпкина О.М., Ивашин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(4):32–38. Режим доступа: [http://old-gastro-j.ru/files/\\_2014\\_4\\_s4\\_1417549799.pdf](http://old-gastro-j.ru/files/_2014_4_s4_1417549799.pdf).
5. Lamert F., Gurusamy K., Ko C.W., Miquel J.-F., Méndez-Sánchez N., Portincasa P. et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>.
6. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>.
7. Gill M.G., Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2020;12(12):1168–1181. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i12.1168>.
8. Ruhl C.E., Everhart J.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology.* 2011;140(2):508–516. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.060>.
9. Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sánchez-Lara K., Ponciano-Radriguez G. et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):827–830. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41214.x>.
10. Ahmed F., Baloch Q., Memon Z.A., Ali I. An observational study on the association of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy. *Ann Med Surg (Lond).* 2017;17:7–13. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.03.015>.
11. Arrese M., Cortés V., Barrera F., Nervi F. Nonalcoholic fatty liver disease, cholesterol gallstones, and cholecystectomy: new insights on a complex relationship. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(2):90–96. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000416>.
12. Cortés V.A., Barrera F., Nervi F. Pathophysiological connections between gallstone disease, insulin resistance, and obesity. *Obes Rev.* 2020;21(4):e12983. <https://doi.org/10.1111/obr.12983>.
13. Finn P.D., Rodriguez D., Kohler J., Jiang Z., Wan S., Blanco E. et al. Intestinal TGR5 agonism improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in Western, diet-fed mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;316(3):G412–G424. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00300.2018>.
14. Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling. *Comprehens Physiol.* 2013;3(3):1191–1212. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>.
15. Housset C., Chretien Y., Debray D., Chignard N. Functions of the gallbladder. *Comprehens Physiol.* 2016;6(3):1549–1577. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150050>.
16. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61:2389–2396. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4125-2>.
17. Ahn D.W., Jeong J.B., Kang J., Kim S.H., Kim J.W., Kim B.G. et al. Fatty liver is an independent risk factor for gallbladder polyps. *World J Gastroenterol.* 2020;26(44):6979–6992. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i44.6979>.
18. Koller T., Kollerova J., Hlavaty T., Huorka M., Payer J. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):197–203. <https://doi.org/10.3109/00365552.2011.643481>.
19. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):901–910. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70032-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70032-4).
20. Yener O., Aksoy F., Demir M., Özçelik A. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21:411–415. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0128>.
21. Zhu Q., Sun X., Ji X., Zhu L., Xu J., Wang C. et al. The association between gallstones and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *Scientific Reports.* 2016;6:29937. <https://doi.org/10.1038/srep29937>.
22. Cortes V., Amigo L., Zanlungo S., Galgani J., Robledo F., Arrese M. et al. Metabolic effects of cholecystectomy: gallbladder ablation increases basal metabolic rate through G-protein coupled bile acid receptor Gpbar1-dependent mechanisms in mice. *PLoS ONE.* 2015;10:e0118478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118478>.
23. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14:778–782. <https://doi.org/10.1038/nm1785>.
24. Rosso C., Mezzabotta L., Gaggini M., Salomone F., Gambino R., Marengo A. et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016;63(1):107–116. <https://doi.org/10.1002/hep.28287>.
25. Li S., Brown M.S., Goldstein J.L. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:3441–3446. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914798107>.
26. Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014;146(3):726–735. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>.
27. Tanaka N., Aoyama T., Kimura S., Gonzalez F.J. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2017;179:142–157. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.011>.
28. Uppal H., Zhai Y., Gangopadhyay A., Khadem S., Ren S., Moser J.A., Xie W. Activation of liver X receptor sensitizes mice to gallbladder cholesterol crystallization. *Hepatology.* 2008;47(4):1331–1342. <https://doi.org/10.1002/hep.22175>.
29. Jiang Z.Y., Parini P., Eggertsen G., Davis M.A., Hu H., Suo G.-J. et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients. *J Lipid Res.* 2008;49(2):464–472. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700295-JLR200>.
30. Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A., Arrese M., Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology.* 2017;65(1):350–362. <https://doi.org/10.1002/hep.28709>.
31. Yu D.D., Andrali S.S., Li H., Lin M., Huang W., Forman B.M. Novel FXR (farnesoid X receptor) modulators: potential therapies for cholesterol gallstone disease. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(18):3986–3993. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.06.039>.
32. Amigo L., Husche C., Zanlungo S., Lütjohann D., Arrese M., Miquel J.F. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int.* 2011;31(1):52–64. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x>.
33. Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H., Palasciano G., van Erpecum K.J., Moschetta A., Wang D. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology.* 2008;47(6):2112–2126. <https://doi.org/10.1002/hep.22204>.
34. Inagaki T., Choi M., Moschetta A., Peng L., Cummins C.L., McDonald J.G. et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab.* 2005;2(4):217–225. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.09.001>.
35. Barrera F., Azocar L., Molina H., Schalper K.A., Ocares M., Liberona J. et al. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *Ann Hepatol.* 2015;14(5):710–721. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26256900>.
36. Wojcik M., Janus D., Dolezal-Oltarzewska K., Kalicka-Kasperczyk A., Poplawska K., Drodz D. et al. A decrease in fasting FGF19 levels is associated with the development of nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(11-12):1089–1093. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0253>.
37. Keitel V., Haussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(5):412–419. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.03.008>.
38. Thomas C., Gioiello A., Noriega L., Strehle A., Oury J., Rizzo G. et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10(3):167–177. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>.
39. Jones S.A. Physiology of FGF15/19. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:171–182. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1_11).
40. Matsubara T., Li F., Gonzalez F.J. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;368(1-2):17–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.05.004>.
41. Cortes V., Quezada N., Uribe S., Arrese M., Nervi F. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in nonobese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0525-3>.
42. Лебедева О.В., Никитина Л.О., Буеверов А.О. Особенности течения желчнокаменной болезни в постхолецистэктомическом периоде у молодых пациентов с метаболическим синдромом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2014;(5):13–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22022157>.
43. Loria P., Lonardo A., Lombardini S., Carulli L., Verrone A., Ganazzi D. et al. Gallstone disease in nonalcoholic fatty liver: prevalence and associated

- factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(8):1176–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x>.
44. Liu J., Lin H., Zhang C., Wang L., Wu S., Zhang D. et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:213. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0213-y>.
  45. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4215–4220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i31.4215>.
  46. Lin I.C., Yang Y.W., Wu M.F., Yeh Y.H., Liou J.C., Lin Y.L., Chiang C.H. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract.* 2014;15:158. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-158>.
  47. Fracanzani A.L., Valentini L., Russello M., Miele L., Bertelli C., Bellia A. et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE.* 2012;7:e41183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041183>.
  48. Yilmaz Y., Ayyildiz T. Gallstone disease does not predict liver histology in nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver.* 2014;8(3):313–317. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.3.313>.
  49. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):952–958. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.70>.
  50. Ioannou G.N. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1364–1373. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.737>.
  51. Kwak M.S., Kim D., Chung G.E., Kim W., Kim Y.J., Yoon J.H. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol.* 2015;21(20):6287–6295. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6287>.
  52. Yun S., Choi D., Lee K.G., Kim H.J., Kang B.K., Kim H., Paik S.S. Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis. *World J Surg.* 2016;40:1412–1421. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3396-7>.
  53. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):959–961. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.84>.
  54. Shen C., Wu X., Xu C., Yu C., Chen P., Li Y. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS ONE.* 2014;9:e88189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088189>.
  55. Khaw K.B. C., Choi R.H., Kam J.H., Chakraborty B., Chow P.K. H. Interval increase in the prevalence of symptomatic cholelithiasis-associated non-alcoholic fatty liver disease over a ten-year period in an Asian population. *Singapore Med J.* 2017;58(12):703–707. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016189>.
  56. Kichloo A., Solanki S., Haq K.F., Dahiya D., Bailey B., Solanki D. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2021;12(2):14–24. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v12.i2.14>.
  57. Park J.H., Hong J.Y., Kwon M., Lee J., Han K., Han I.W. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of biliary tract cancers: a South Korean nationwide cohort study. *Eur J Cancer.* 2021;150:73–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.024>.
  58. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A., Emerenziani S., Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5029–5034. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i31.5029>.
  59. Тихонов С.В., Деккакова В.Д., Бакулина Н.В., Коржева М.Д., Калинина М.А. Функциональные и метаболические нарушения у пациентов с желчнокаменной болезнью после перенесенной холецистэктомии. *Медицинский алфавит.* 2019;4(38):37–43. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-37-43](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-37-43).
  60. Wu L., Wang Y., Zhu S., Bao X., Fu Z., Chen T. et al. Changes in plasma bile acids are associated with gallbladder stones and polyps. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):363. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01512-8>.
  61. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva Kh., Pirogova I., Chesnokov E. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–975. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>.
  62. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Медицинский алфавит.* 2019;2(13):52–56. [https://doi.org/doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13\(388\)-52-56](https://doi.org/doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-52-56).
  63. Choi J.H., Lee S.H., Cho I.R., Paik W.H., Ryu J.K., Kim Y.T. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstone and subsequent cholecystectomy following gastric surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(5):409–418. <https://doi.org/10.1002/jhbp.946>.
  64. Kong X., Kong Y., Zhang F., Wang T., Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e4949. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004949>.

## References

1. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):7896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
2. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66(6):1138–1153. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884>.
3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
4. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;24(4):32–38. (In Russ.) Available at: [http://old-gastroj.ru/files/\\_2014\\_4\\_s4\\_1417549799.pdf](http://old-gastroj.ru/files/_2014_4_s4_1417549799.pdf).
5. Lamert F., Gurusamy K., Ko C.W., Miquel J.-F., Méndez-Sánchez N., Portincasa P. et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>.
6. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>.
7. Gill M.G., Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2020;12(12):1168–1181. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i12.1168>.
8. Ruhl C.E., Everhart J.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology.* 2011;140(2):508–516. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.060>.
9. Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sanchez-Lara K., Ponciano-Radriguez G. et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):827–830. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41214.x>.
10. Ahmed F., Baloch Q., Memon Z.A., Ali I. An observational study on the association of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy. *Ann Med Surg (Lond).* 2017;17:7–13. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.03.015>.
11. Arrese M., Cortés V., Barrera F., Nervi F. Nonalcoholic fatty liver disease, cholesterol gallstones, and cholecystectomy: new insights on a complex relationship. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(2):90–96. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000416>.
12. Cortés V.A., Barrera F., Nervi F. Pathophysiological connections between gallstone disease, insulin resistance, and obesity. *Obes Rev.* 2020;21(4):e12983. <https://doi.org/10.1111/obr.12983>.
13. Finn P.D., Rodriguez D., Kohler J., Jiang Z., Wan S., Blanco E. et al. Intestinal TGR5 agonism improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in Western diet-fed mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;316(3):G412-G424. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00300.2018>.
14. Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling. *Comprehens Physiol.* 2013;3(3):1191–1212. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>.
15. Housset C., Chretien Y., Debray D., Chignard N. Functions of the gallbladder. *Comprehens Physiol.* 2016;6(3):1549–1577. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150050>.
16. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61:2389–2396. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4125-2>.
17. Ahn D.W., Jeong J.B., Kang J., Kim S.H., Kim J.W., Kim B.G. et al. Fatty liver is an independent risk factor for gallbladder polyps. *World J Gastroenterol.* 2020;26(44):6979–6992. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i44.6979>.
18. Koller T., Kollerova J., Hlavaty T., Huorka M., Payer J. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):197–203. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.643481>.
19. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):901–910. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70032-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70032-4).

20. Yener O, Aksoy F, Demir M, Özçelik A. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2010;21:411–415. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0128>.
21. Zhu Q, Sun X, Ji X, Zhu L, Xu J, Wang C, et al. The association between gallstones and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *Scientific Reports*. 2016;6:29937. <https://doi.org/10.1038/srep29937>.
22. Cortes V, Amigo L, Zanlungo S, Galgani J, Robledo F, Arrese M, et al. Metabolic effects of cholecystectomy: gallbladder ablation increases basal metabolic rate through G-protein coupled bile acid receptor Gpbar1-dependent mechanisms in mice. *PLoS ONE*. 2015;10:e0118478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118478>.
23. Biddinger S.B, Haas J.T, Yu B.B, Bezy O, Jing E, Zhang W, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008;14:778–782. <https://doi.org/10.1038/nm1785>.
24. Rosso C, Mezzabotta L, Gaggini M, Salomone F, Gambino R, Marengo A, et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;63(1):107–116. <https://doi.org/10.1002/hep.28287>.
25. Li S, Brown M.S, Goldstein J.L. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:3441–3446. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914798107>.
26. Lambert J.E, Ramos-Roman M.A, Browning J.D, Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):726–735. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>.
27. Tanaka N, Aoyama T, Kimura S, Gonzalez F.J. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther*. 2017;179:142–157. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.011>.
28. Uppal H, Zhai Y, Gangopadhyay A, Khadem S, Ren S, Moser J.A., Xie W. Activation of liver X receptor sensitizes mice to gallbladder cholesterol crystallization. *Hepatology*. 2008;47(4):1331–1342. <https://doi.org/10.1002/hep.22175>.
29. Jiang Z.Y, Parini P, Eggertsen G, Davis M.A, Hu H, Suo G.J, et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-B1 in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients. *J Lipid Res*. 2008;49(2):464–472. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700295-JLR200>.
30. Arab J.P, Karpen S.J, Dawson P.A, Arrese M, Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*. 2017;65(1):350–362. <https://doi.org/10.1002/hep.28709>.
31. Yu D.D, Andrali S.S, Li H, Lin M, Huang W, Forman B.M. Novel FXR (farnesoid X receptor) modulators: potential therapies for cholesterol gallstone disease. *Bioorg Med Chem*. 2016;24(18):3986–3993. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.06.039>.
32. Amigo L, Husche C, Zanlungo S, Lütjohann D, Arrese M, Miquel J.F, et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int*. 2011;31(1):52–64. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x>.
33. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang H.H, Palasciano G, van Erpecum K.J, Moschetta A, Wang D. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology*. 2008;47(6):2112–2126. <https://doi.org/10.1002/hep.22204>.
34. Inagaki T, Choi M, Moschetta A, Peng L, Cummins C.L, McDonald J.G, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab*. 2005;2(4):217–225. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.09.001>.
35. Barrera F, Azocar L, Molina H, Schalper K.A, Ocares M, Liberona J, et al. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *Ann Hepatol*. 2015;14(5):710–721. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26256900>.
36. Wojcik M, Janus D, Dolezal-Oltarzewska K, Kalicka-Kasperczyk A, Poplawska K, Drozdz D, et al. A decrease in fasting FGF19 levels is associated with the development of nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(11–12):1089–1093. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0253>.
37. Keitel V, Haussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(5):412–419. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.03.008>.
38. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2009;10(3):167–177. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>.
39. Jones S.A. Physiology of FGF15/19. *Adv Exp Med Biol*. 2012;728:171–182. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1_11).
40. Matsubara T, Li F, Gonzalez F.J. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;368(1–2):17–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.05.004>.
41. Cortes V, Quezada N, Uribe S, Arrese M, Nervi F. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in nonobese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0525-3>.
42. Lebedeva O.V, Nikitina L.O, Buyeverov A.O. Course of gallstone disease in postcholecystectomy period in young patients with metabolic syndrome. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii = Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2014;5:13–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22022157>.
43. Loria P, Lonardo A, Lombardini S, Carulli L, Verrone A, Ganazzi D, et al. Gallstone disease in nonalcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(8):1176–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x>.
44. Liu J, Lin H, Zhang C, Wang L, Wu S, Zhang D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:213. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0213-y>.
45. Chen L.Y, Qiao Q.H, Zhang S.C, Chen Y.H, Chao G.Q, Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(51):4215–4220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i51.4215>.
46. Lin I.C, Yang Y.W, Wu M.F, Yeh Y.H, Liou J.C, Lin Y.L, Chiang C.H. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract*. 2014;15:138. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-138>.
47. Fracanzani A.L, Valenti L, Russello M, Miele L, Bertelli C, Bellia A, et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE*. 2012;7:e41183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041183>.
48. Yilmaz Y, Ayvildiz T. Gallstone disease does not predict liver histology in nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2014;8(3):313–317. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.3.313>.
49. Ruhl C.E, Everhart J.E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):952–958. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.70>.
50. Ioannou G.N. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1364–1373. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.737>.
51. Kwak M.S, Kim D, Chung G.E, Kim W, Kim Y.J, Yoon J.H. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6287–6295. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6287>.
52. Yun S, Choi D, Lee K.G, Kim H.J, Kang B.K, Kim H, Paik S.S. Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis. *World J Surg*. 2016;40:1412–1421. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3396-7>.
53. Nervi F, Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):959–961. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.84>.
54. Shen C, Wu X, Xu C, Yu C, Chen P, Li Y. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS ONE*. 2014;9:e88189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088189>.
55. Khaw K.B.C, Choi R.H, Kam J.H, Chakraborty B, Chow P.K.H. Interval increase in the prevalence of symptomatic cholelithiasis-associated non-alcoholic fatty liver disease over a ten-year period in an Asian population. *Singapore Med J*. 2017;58(12):703–707. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016189>.
56. Kichloo A, Solanki S, Haq K.F, Dahiya D, Bailey B, Solanki D, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2021;12(2):14–24. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v12.i2.14>.
57. Park J.H, Hong J.Y, Kwon M, Lee J, Han K, Han I.W, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of biliary tract cancers: a South Korean nationwide cohort study. *Eur J Cancer*. 2021;150:73–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.024>.
58. Guarino M.P, Coccia S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5029–5034. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i31.5029>.
59. Tikhonov S.V, Dekkanova V.D, Bakulina N.V, Korzheva M.D, Kalinina M.A. Functional and metabolic disorders in patients with cholelithiasis after undergone cholecystectomy. *Meditinskij alfavit = Medical Alphabet*. 2019;4(38):37–43. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-37-43](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-37-43).
60. Wu L, Wang Y, Zhu S, Bao X, Fu Z, Zhen T, et al. Changes in plasma bile acids are associated with gallbladder stones and polyps. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):363. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01512-8>.
61. Nadinskaia M, Maevskaia M, Ivashkin V, Kodzoeva Kh, Pirogova I, Chesnokova E, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959–975. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>.
62. Akhmedov V.A, Gaus O.V. Modern views on development mechanisms and tactics for treatment of patients with gallbladder disease associated with

- metabolic syndrome. *Meditinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2019;2(13):52–56. (In Russ.) [https://doi.org/doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13\(388\)-52-56](https://doi.org/doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-52-56).
63. Choi J.H., Lee S.H., Cho I.R., Paik W.H., Ryu J.K., Kim Y.T. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstone and subsequent cholecystectomy following gastric surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(5):409–418. <https://doi.org/10.1002/jhbp.946>.
64. Kong X., Kong Y., Zhang F., Wang T., Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4949. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004949>.

---

**Информация об авторе:**

**Буеверов Алексей Олегович**, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимиরского, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; bcl72@yandex.ru

**Information about the author:**

**Alexey O. Bueverov**, Dr. Sci. (Med.), Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Lead Researcher, Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskey; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; bcl72@yandex.ru

# Генетические предикторы и патофизиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени

О.В. Смирнова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

О.Л. Москаленко, <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>, gre-ll@mail.ru

Э.В. Каспаров, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>, impn@impn.ru

И.Э. Каспарова, [impn@impn.ru](mailto:impn@impn.ru)

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

## Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является ведущей причиной заболеваний печени в высокоразвитых странах. Риск развития НАЖБП и связанных с ней осложнений сильно варьирует среди людей различных национальностей и определяется экологическими и генетическими факторами. Полногеномные исследования выявили устойчивые и воспроизводимые ассоциации между вариациями генов, такими как *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *GCKR*, *HSD17B1* и НАЖБП. В данной статье мы рассматриваем влияние генов и факторов окружающей среды на патофизиологические особенности НАЖБП. Использование достаточной популяционной выборки с анализом массивов SNP и применением методов секвенирования (экзома и генома в целом) приведет к обнаружению дополнительных генетических вариантов, неизбежно улучшит понимание патогенеза НАЖБП и позволит разработать технологию персонифицированного риска в оценке заболевания у пациента. Цель исследования – изучить по данным литературы генетические предикторы НАЖБП с интерпретацией проведенных исследований. В настоящее время имеются убедительные доказательства, что конкретные варианты генетического риска оказывают большое влияние на НАЖБП, причем размер их эффекта сопоставим с влиянием основных метаболических факторов риска, таких как ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Повышение риска распространяется на возникновение и прогрессирование всего спектра проявлений НАЖБП, включая общую смертность, обусловленную патологией печени.

В настоящее время отдельные генетические варианты не позволяют составить персонифицированный профиль риска, в связи с этим наиболее целесообразным подходом является разработка полигенных оценок риска. Количество генетических локусов, связанных с распространностью и исходами НАЖБП, остается ограниченным. Использование достаточной популяционной выборки с анализом массивов SNP и применением методов секвенирования (экзома и генома в целом) приведет к обнаружению дополнительных генетических вариантов и неизбежно улучшит понимание патогенеза НАЖБП и позволит разработать технологию персонифицированного риска в оценке заболевания.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, SNP (однонуклеотидный полиморфизм), стратификация риска

**Для цитирования:** Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Генетические предикторы и патофизиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2021;(15):78–87.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-78-87>.

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

# Genetic predictors and pathophysiological features of non-alcoholic fat liver disease

Olga V. Smirnova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

Olga L. Moskalenko, <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>, gre-ll@mail.ru

Eduard V. Kasparov, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>, impn@impn.ru

Irina E. Kasparova, [impn@impn.ru](mailto:impn@impn.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

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading cause of liver disease in highly developed countries. The risk of developing NAFLD and associated complications varies greatly among people of different nationalities and is determined by environmental and genetic factors. Genome-wide studies have revealed strong and reproducible associations between gene variations such as *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *GCKR*, *HSD17B1*, and NAFLD. In this article, we consider the influence of genes and environmental factors on the pathophysiological features of NAFLD. The use of a sufficient population sample with the analysis of SNP arrays and the use of sequencing methods (exome and genome as a whole) will lead to the discovery of additional genetic variants, will inevitably improve the understanding of the pathogenesis of NAFLD, and will allow the development of a technology for personalized risk in assessing the disease in a patient. The aim of our study was to study the genetic predictors of NAFLD based on

literature data with the interpretation of the studies. There is now strong evidence that specific variants of genetic risk have a large effect on NAFLD, and their effect is comparable to that of major metabolic risk factors such as obesity and type 2 diabetes. The increased risk extends to the onset and progression of the entire spectrum of NAFLD manifestations, including overall mortality due to liver disease. Currently, individual genetic variants do not allow the creation of a personalized risk profile; therefore, the most expedient approach today is the development of polygenic risk assessments. The number of genetic loci associated with the prevalence and outcome of NAFLD remains limited. The use of a sufficient population sample with the analysis of SNP arrays and the use of sequencing methods (exome and genome as a whole) will lead to the discovery of additional genetic variants and will inevitably improve the understanding of the pathogenesis of NAFLD and will allow the development of a technology for personalized risk in the assessment of the disease.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, hepatocellular carcinoma, SNP (single nucleotide polymorphism), risk stratification

**For citation:** Smirnova O.V., Moskalenko O.L., Kasparov E.V., Kasparova I.E. Genetic predictors and pathophysiological features of non-alcoholic fat liver disease. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-78-87>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является ведущей причиной заболеваний печени в высокоразвитых странах, поражая более 25% населения [1, 2]. Воспалительная стадия этого состояния, а именно неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), является причиной увеличения доли случаев цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3, 4]. Риск развития НАЖБП и НАСГ варьирует у разных людей и зависит от комбинации различных факторов, таких как метаболические расстройства, ожирение, наличие сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистые нарушения и наследственные генетические вариации.

Исторически генетическая предрасположенность к НАЖБП оценивалась с помощью исследований генов-кандидатов при наличии ассоциации варианта в данном гене с соответствующим фенотипом. При этом большинство исследований генов-кандидатов выявили и подтвердили лишь несколько локусов, связанных с риском распространенности или прогрессирования НАЖБП [5]. При проведении исследований взаимодействий в масштабе всего генома беспристрастно проверяют ассоциацию миллионов вариантов генов по всему геному. Исследование может выполняться с использованием различных технологий, таких как изучение массивов однокарбонатных полиморфизмов (SNP) с последующим анализом, статистический метод для определения генотипов, которые не измеряются напрямую с помощью больших эталонных панелей [6, 7]. Проводится секвенирование всего экзона или секвенирование всего генома. Подобные исследования выявляют устойчивые и воспроизводимые ассоциации, связанные с естественным течением НАЖБП: наиболее значимыми являются изменения в генах *PNPLA3*, *TM6SF2* и *HSD17B13* [8]. Подобные исследования обнаружили новые ассоциативные гены предрасположенности к НАЖБП, биологические пути реализации, что способствовало лучшему изучению патофизиологии НАЖБП.

Цель исследования – изучить по данным литературы генетические предикторы НАЖБП с интерпретацией проведенных исследований.

## НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Наследственность определяется как доля фенотипической изменчивости признака, обусловленная его генетической неустойчивостью [9]. В отличие от моногенных заболеваний наследственность сложных признаков включает тысячи общих генетических вариантов (с частотой миорных аллелей  $MAF \geq 5\%$ ), распределенных по всему геному, которые обычно характеризуются незначительными эффекторными действиями [10].

Наследственными факторами объясняется большая часть вариабельности от 25 до 75% жировой болезни печени (ЖБП) в популяции [11]. Данное утверждение доказывается исследованиями на близнецах, обнаруживающими 50%-ную наследуемость ЖБП по оценке аминотрансфераз, а в последнее время – по прямой оценке содержания жира в печени [12, 13]. Применение методов ядерного магнитного резонанса для измерения жира и фиброза печени с помощью эластометрии показало, что эти признаки наследуются вместе в популяции [13]. Данные результаты согласуются с гипотезой о том, что количественные и/или качественные изменения печеночного жира вызывают прогрессирование заболевания печени [14, 15]. Исследование многоэтнических когорт также выявило значительную межэтническую изменчивость предрасположенности к ЖБП: высокую у латиноамериканцев, промежуточную у европейцев и низкую у лиц африканского происхождения независимо от этиологических факторов [16]. В семейных исследованиях риск тяжелого фиброза печени был в 12,5 раза выше у родственников первой степени родства пациентов с циррозом, связанным с НАЖБП (18%), по сравнению с популяцией в целом (1%), независимо от метаболических расстройств [17]. При оценке семейного анамнеза более высокий риск НАЖБП, когда страдают оба родителя [18]. Таким образом, у больных с НАЖБП должны анализироваться этническая принадлежность и семейный анамнез, т. к. данные анамнестические факторы имеют клинически значимое влияние на развитие и прогрессирование ЖБП.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РИСКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Результаты многоцентровых генетических исследований, проведенных на больших когортах хорошо фенотипированных людей, позволили идентифицировать генетические варианты риска ЖБП, распространенные в популяции [19–22]. Наиболее распространенными вариантами генетических полиморфизмов, связанных с НАЖБП и НАСГ, являются SNP (rs738409 C > G), кодирующий вариант *I148M* гена *PNPLA3* составляет наибольшую долю генетической предрасположенности к НАЖБП [19]. Для носителя варианта *I148M* характерно накопление жира в печени без серьезного прямого воздействия на ожирение и инсулинорезистентность [19]. Основные результаты заключались в том, что вариант *PNPLA3 I148M* увеличивает предрасположенность ко всему спектру повреждений печени, связанных с НАЖБП, от стеатоза до НАСГ, фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы, и является модификатором риска заболеваний печени [23–32]. Носительство варианта *I148M* ассоциировано с повышенным риском летальности (из-за печеночной недостаточности) у пациентов с НАЖБП и в общей популяции [33, 34].

SNP (rs58542926 C > T), который кодирует вариант *E167K* гена *TM6SF2*, способствует накоплению жира в гепатоцитах в виде липидных капель за счет снижения секреции липидов и, соответственно, увеличивает восприимчивость к повреждению печени, включая НАСГ и тяжелый фиброз. С другой стороны, вариант *E167K* защищает от сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения циркулирующих липидов [21, 35, 36]. Считается, что данный вариант предрасполагает людей к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [37]. Генетический вариант C > T rs641738, близкий к локусу 7, содержащему мембраносвязанный домен О-ацилтрансферазы (*MBOAT7*), был идентифицирован как фактор риска цирроза, связанного с алкоголем, и рассматривался в качестве причины предрасположенности к накоплению жира в печени и развития НАЖБП, воспаления, фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы из-за снижения экспрессии белка [27, 28, 38].

Вариации в локусе гена регулятора глюкокиназы (*GCKR*) также были связаны с НАЖБП [14, 20, 39]. Распространенный миссенс-вариант (rs1260326), кодирующий P446L, скорее всего, является причинным вариантом, лежащим в основе ассоциации с НАЖБП [40]. Вариант rs4841132 регуляторной субединицы протеинфосфатазы-1 3B (*PPP1R3B*) также был предложен в качестве защитного фактора от накопления жира в печени путем модуляции синтеза липидов [20, 41, 42]. Однако в целом общее влияние представленных генов на развитие НАЖБП требует дальнейшего изучения [42].

Активация врожденного иммунитета способствует развитию фиброгенеза в печени и модулирует прогрессирование заболевания у пациентов с НАЖБП. Rs368234815 δG > TT и связанные с этим варианты, кодирующие интерферон-λ4 (*IFNL4*) вместо белка IFNL3, ассоциированы со сниженной экспрессией генов, стимулированных интерфероном, с более тяжелым воспалением и фиброгенезом [42, 43].

Вариации Мер-Т-киназы (*MERTK*) влияют на воспаление и фиброз, поскольку белок, рецептор мембранный тирозинкиназы, регулирует активацию фагоцитов и звездчатых клеток печени [42]. Вариант *MERTK* (rs4374383) защищает от развития фиброза за счет снижения экспрессии *MERTK* в печени [42, 44]. Другой вариант, возможно связанный с повреждением и воспалением печени, – это rs236918 в пропротеинконвертазе субтилизин/кексин типа 7 (*PCSK7*), которая модулирует множество путей, включая метаболизм липидов и железа, а также фиброгенез [45].

*HFE*-вариант C282Y наследственного гемохроматоза, кодируемый полиморфизмом rs1800562, является основным фактором риска, определяющим повреждения печени и цирроз у европейцев [46, 47]. Его влияние на повреждение печени у пациентов с НАЖБП/НАСГ все еще обсуждается, и, вероятно, повреждение печени зависит от воздействия данного гена на накопление железа [48, 49]. Данный генетический вариант вызывает повреждение печени, способствуя развитию окислительного стресса, который может модулироваться митохондриальными белками *SOD2*, *UCP2* и *MARC1*, кодируемыми ядерным геном [46, 50, 51], влияние которых на риск заболевания печени требует дальнейшего подтверждения.

Генетические варианты с потерей функции в гене *HSD17B13*, который кодирует фермент, локализованный в липидных каплях в гепатоцитах, связывают с надежной защитой печени от воспаления, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы из-за метаболических расстройств и алкоголем [52, 53]. Биологический механизм, объединяющий варианты экспрессии гена *HSD17B13* с заболеванием печени, не связан с жировым гепатозом, а влияет на воспаление и фиброгенез [22, 54, 55].

## НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ

Проведенные крупномасштабные генетические исследования выявили значение липидных капель в гепатоцитах, внутриклеточного синтеза и деградации липидов и секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в патогенезе НАЖБП и обнаружили новых участников, вовлеченных в эти патогенетические процессы.

Открытие гена *PNPLA3* изменило представления о жировой ткани печени, переключив внимание на ремоделирование липидов во внутриклеточных каплях как на общий путь, лежащий в основе прогрессирования заболевания, независимо от триггера окружающей среды. *PNPLA3* индуцируется инсулином в гепатоцитах, звездчатых клетках печени и адипоцитах во время инсулинорезистентности [56, 57]. *PNPLA3* дикого типа участвует в ремоделировании триглицеридов, фосфолипидов и в высвобождении ретиниловых эфиров, действуя как липаза в липидных каплях [57, 58]. В то время как белок дикого типа быстро разрушается, вариантный белок, не обладая липазной активностью, накапливается, нарушая ремоделирование и обмен липидов [58–61]. Эти изменения требуют секвестрации ABHD5/CGI-58, важного кофактора

тора ATGL/PNPLA2, ведущей липазы в липидных каплях гепатоцитов, нарушения секреции липопротеинов, аутофагии [62–64]. Увеличивается и изменяется качественный состав липидных капель, которые становятся липотоксичными. При данной модели происходит увеличение функции, включая трансрепрессию ATGL в качестве объяснения влияния варианта экспрессии гена *I148M* [58, 59, 62, 65], низкая экспрессия гена *PNPLA3* сдерживала фенотип варианта *I148M* [58–60], а варианты *PNPLA3* с потерей функции не сопровождались развитием тяжелого заболевания печени [37]. Вариант *I148M* приводит к измененному ремоделированию липидов с накоплением полиненасыщенных жирных кислот в диацилглицерине и триглицеридах и параллельным истощением фосфолипидов, которое обусловлено измененной ферментативной активностью [59, 61]. Вариант *I148M* связан с негативным влиянием на функцию адипоцитов и секрецию адипонектина [63, 66].

Ключевая роль в развитии НАЖБП отводится нарушенной деградации липидных капель. Действительно, гетерозиготное носительство мутаций, вызывающих нарушение белковой активности абгидролазосодержащего домена 5 (*ABHD5*) – прямого партнера по связыванию *PNPLA3* и ATGL, приводит к тяжелой НАЖБП [67]. Кроме того, дефицит лизосомальной кислой липазы, вызванный мутациями гена *LIPA*, способствует проявлению тяжелой генетической формы НАЖБП. Механизм связан с накоплением сложных эфиров холестерина и триглицеридов в гепатоцитах из-за дефектного лизосомального гидролиза и липоаутофагии [68].

Значимость ремоделирования фосфолипидов при НАЖБП подтверждается ролью *MBOAT7* в предрасположенности к заболеванию печени. Действительно, *MBOAT7* участвует в ремоделировании фосфатидилинозитола и других фосфолипидов путем включения арахидоновой кислоты и других ненасыщенных жирных кислот в лизофосфолипиды. Распространенный вариант *rs641738 C > T*, который предрасполагает к заболеванию печени, приводит к подавлению активности гена *MBOAT7* [27] и снижению уровней арахидоновой кислоты, связанной с фосфатидилинозитолом [38, 69]. Насыщенный лизосомальный фосфатидилинозитол накапливается и направляется на синтез триглицеридов. Подавление печеночного гена *MBOAT7* способствует развитию НАЖБП при ожирении и инсулинерезистентности [70, 71]. Роль качественных изменений в ремоделировании липидных капель также подтверждается тем фактом, что экспрессия гена *HSD17B13* способствует метаболизму нескольких видов липидов [54].

Регулирование потока липидов из внутриклеточных капель для синтеза и секреции ЛПОНП вызывает накопление жира в печени и, как результат, заболевание печени. Эта концепция обусловлена механизмом, лежащим в основе развития НАЖБП у носителей варианта *E167K* гена *TM6SF2*. У людей ген *TM6SF2* регулирует качественное обогащение триглицеридов, а также синтез липидов и количество секретируемых липопротеиновых частиц, в то время как *E167K* представляет собой вариант с потерей функции, способствующий компартментализа-

ции липидов в печени [72, 73]. Гомозиготная семейная гипобеталипопротеинемия, вызванная редкими мутациями аполипопротеина В (APOB), предрасполагает людей к тяжелому прогрессирующему заболеванию печени из-за неспособности гепатоцитов секретировать ЛПОНП [74]. Кроме того, носительство мутаций APOB при гетерозиготности недавно было связано с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с НАЖБП [37]. В отличие от абеталипопротеинемии, которая вызвана биаллельными мутациями потери функции в микросомальном белке – переносчике триглицеридов (MTTP), связанном с повреждением печени, такое состояние реже ассоциировалось с тяжелой мальабсорбицией, а чаще с развитием ожирения у взрослых пациентов [37]. Обнаружено, что генетический вариант *SERPINA1 – PiZ*, ответственный за дефицит альфа-1-антитрипсина (rs28929474) при повреждении печени, может быть обусловлен изменением секреции липидов и ожирением печени из-за напряжения и стресса в эндоплазматическом ретикулуме [75]. Изменение скорости синтеза липидов также может иметь значение в патогенезе НАЖБП. Так, при варианте *P446L* гена *GCRK* нарушается отрицательная обратная связь ингибирования фруктозо-6-фосфата на глюкокиназу, уменьшается ингибирующее действие на синтез малонил-КоА и, следовательно, в ответ на циркулирующую глюкозу запускается липогенез *de novo* [40].

Кроме того, не исключена роль нарушения высвобождения ретинола из липидных капель звездчатых клеток печени с последующим его превращением в ретиноевую кислоту, оказывающую воздействие на воспаление, фиброгенез и канцерогенез, повышая предрасположенность к ЖБП у носителей гена *PNPLA3* варианта *I148M* [57, 76, 77]. При данном фенотипе имеется прямое провоспалительное и профибриногенное действие на липоциты печени [77, 78]. При генетических вариантах *HSD17B13* наблюдается защита от НАЖБП из-за сниженной активности или неправильной локализации фермента, участвующего в превращении ретинола в ретиноевую кислоту в липидных каплях гепатоцитов [54]. Ретиноевая кислота подавляет фиброгенез при НАЖБП благодаря своей способности индуцировать расщепление и инактивациюprotoонкогенной тирозинпротеинкиназы MER (MERTK) в клетках Купфера, тем самым уменьшается высвобождение TGF-β1, активация звездчатых клеток печени и фиброгенез [44]. Следовательно, модуляция доступности ретиноевой кислоты может представлять собой генетический механизм профилактики НАЖБП.

Таким образом, количественные и качественные изменения содержания липидов в гепатоцитах приводят к развитию и прогрессированию НАЖБП/НАСГ. Поскольку метаболизм нескольких видов липидов и ретинола у людей и грызунов сильно различается, а мышиные модели до сих пор не смогли полностью воспроизвести фенотип вариантов риска ЖБП, требуется дополнительный поиск подходов к изучению патофизиологии ЖБП, которые могут включать трехмерные модели многоглинейных культур человеческих клеток и органоидов [79].

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Взаимодействие генов с окружающей средой при НАЖБП было обнаружено на моделях мышей, где у генетически модифицированных мышей, экспрессирующих *PNPLA3* – *I148M*, не развивался стеатоз при кормлении пищей с низким содержанием жиров, но наблюдалось увеличение печеночного жира по сравнению с мышами дикого типа при повышенном содержании в диете глюкозы [80]. У людей была выявлена ассоциация между ожирением и *PNPLA3* – *I148M* в двух больших когортах из общей популяции [81]. Выявлено влияние варианта *I148M* на развитие стеатоза, воспаления и повышенный риск цирроза в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Наибольший эффект наблюдался у лиц, страдающих ожирением (ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>) или (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>), что доказывает влияние вариации *PNPLA3* на естественное течение НАЖБП от уровней ИМТ [81]. Авторы также наблюдали корреляционное взаимодействие между ИМТ и геном *TM6SF2* варианта *E167K* и геном *GCKR* варианта *P446L* при развитии стеатоза. Однако для других фенотипов не было обнаружено никаких взаимодействий, связанных с ИМТ, что свидетельствует о специфическом взаимодействии между генами и средой, между вариантами риска ЖБП и ожирением [81]. Механизм, лежащий в основе развития ЖБП у лиц с ожирением и высоким генетическим риском, может быть обусловлен появлением инсулинерезистентности и гиперинсулинемии [82].

Кроме того, 30 SNP, ранее связанных с ИМТ, были включены в оценку риска, связанного со стеатогепатозом, что указывает на то, что генетическая предрасположенность к НАЖБП выходит за рамки локусов *PNPLA3*, *TM6SF2* и *GCKR* и также включает взаимодействия генов и окружающей среды [81]. В целом взаимодействия «ген – среда» и «ген – ген» (генетический эпистаз) модулируют возникновение и прогрессирование НАЖБП и, следовательно, могут объяснять некоторые наследственные особенности НАЖБП. Таким образом, чтобы увеличить возможности выявления новых генетических детерминант ЖБП, следует учитывать взаимодействие с экологическими и генетическими предикторами или оценивать людей с высоким экологическим или генетическим риском.

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

В научных исследованиях обсуждается прогностическая ценность различных генов: прогностическая значимость гена *PNPLA3* варианта *I148M* часто превышает 2 для различных исходов (по коэффициенту отношения шансов (ОШ) > 2) независимо от факторов риска [11, 83]. Вклад гена *PNPLA3* варианта *I148M* в наследуемость НАЖБП варьирует от умеренного [13] до 5–10% от общей вариабельности стеатоза в популяции [81]. Данный показатель является незначительным в качестве клинического преди-

ктора, и, согласно рекомендациям EASL, его не рекомендуют использовать в клинической практике для оценки риска поражения печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы при НАЖБП [84]. Действительно, носительство этого генетического варианта имело высокую специфичность в отношении гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с НАЖБП на популяционном уровне, но в последующем исследовании его специфичность снизилась [26, 37, 85].

Поскольку ни один отдельный SNP не может обеспечить адекватную стратификацию риска при сложных заболеваниях, прогностическая способность возрастает при использовании полигенных оценок риска (PRS) в качестве научного подхода [86]. PRS отражает совокупность рисков нескольких вариантов и может быть рассчитан как взвешенная сумма аллелей риска заболевания, переносимых индивидуумом [87].

Определяли PRS при ЖБП, где учитывались общие и редкие генетические варианты с риском прогрессирования НАЖБП независимо от клинических факторов риска, включая тяжесть фиброза печени [14, 22, 38], в настоящий момент их клиническая полезность до конца не определена. Комплексная PRS, учитывая влияние гена *PNPLA3* варианта *I148M* и гена *TM6SF2* варианта *E167K*, привела к улучшению прогноза риска примерно у 20% пациентов с НАЖБП без учета факторов риска в поперечном исследовании [37]. В данное время PRS оценивают только краткосрочные результаты у пациентов европейского происхождения [88]. Невозможность включить пациентов различного происхождения в оценку состояния здоровья и генетические исследования затрудняет использование PRS в полигетнических популяциях, наблюдаемых в клинической практике [89]. Кроме того, не исключена роль клеток иммунной системы в развитии полигенных патологий [90–93].

PRS в сочетании с факторами окружающей среды могут улучшить скрининг на цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, связанные с НАЖБП, и помогут осуществить профилактические мероприятия образа жизни людей из группы высокого риска. Применение этого комплексного подхода в оценке риска будет целесообразным для принятия клинических решений, когда станут доступны более эффективные терапевтические вмешательства при НАЖБП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеются убедительные доказательства, что конкретные варианты генетического риска оказывают большое влияние на НАЖБП, причем размер их эффекта сопоставим с влиянием основных метаболических факторов риска, таких как ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Повышение риска распространяется на возникновение и прогрессирование всего спектра проявлений НАЖБП, включая общую смертность, обусловленную патологией печени. В зависимости от вариантов генетического риска можно выделить подгруппы пациентов с различной патофизиологией и ответом на лечение.

В настоящее время отдельные генетические варианты не позволяют составить персонифицированный профиль

риска, в связи с этим наиболее целесообразным подходом на сегодняшний день является разработка полигенных оценок риска. Количество генетических локусов, связанных с распространностью и исходами НАЖБП, остается ограниченным. Использование достаточной популяционной выборки с анализом массивов SNP и применением методов секвенирования (экзома и генома

в целом) приведет к обнаружению дополнительных генетических вариантов и неизбежно улучшит понимание патогенеза НАЖБП и позволит разработать технологию персонифицированного риска в оценке заболевания. 

Поступила / Received 11.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2021

Принята в печать / Accepted 23.08.2021

## Список литературы

- Younossi Z, Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
- Younossi Z.M. Long-term outcomes of nonalcoholic fatty liver disease: from nonalcoholic steatohepatitis to nonalcoholic steatofibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(8):1144–1147. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.029>.
- Estes C, Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
- Lohmueller K.E., Pearce C.L., Pike M., Lander E.S., Hirschhorn J.N. Metaanalysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet.* 2003;33:177–182. <https://doi.org/10.1038/ng1071>.
- The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526:68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>.
- McCarthy S., Das S., Kretzschmar W., Delaneau O., Wood A.R., Teumer A. et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet.* 2016;48:1279–1283. <https://doi.org/10.1038/ng.3643>.
- Taliento A.E., Dallio M., Federico A., Prati D., Valenti L. Novel insights into the genetic landscape of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15):2755. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152755>.
- Visscher P.M., Hill W.G., Wray N.R. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet.* 2008;9:255–266. <https://doi.org/10.1038/ng2322>.
- Shi H., Kichaev G., Pasaniuc B. Contrasting the genetic architecture of 30 complex traits from summary association data. *Am J Hum Genet.* 2016;99(1):139–153. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.013>.
- Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J Hepatol.* 2018;68(2):268–279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>.
- Makkonen J., Pietilainen K.H., Rissanen A., Kaprio J., Yki-Jarvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol.* 2009;50(5):1035–1042. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.12.025>.
- Loomba R., Schork N., Chen C.H., Bettencourt R., Bhatt A., Ang B. et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1784–1793. <https://doi.org/10.10153/j.gastro.2015.08.011>.
- Dongiovanni P., Stender S., Pietrelli A., Mancina R.M., Cespiati A., Petta S. et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med.* 2018;283(4):356–370. <https://doi.org/10.1111/joim.12719>.
- Pelusi S., Valenti L. Hepatic fat as clinical outcome and therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019;39(2):250–256. <https://doi.org/10.1111/liv.13972>.
- Guerrero R., Vega G.L., Grundy S.M., Browning J.D. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology.* 2009;49(3):791–801. <https://doi.org/10.1002/hep.22726>.
- Caussey C., Soni M., Cui J., Bettencourt R., Schork N., Chen C.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest.* 2017;127:2697–2704. <https://doi.org/10.1172/jci93465>.
- Long M.T., Gurary E.B., Massaro J.M., Ma J., Hoffmann U., Chung R.T. et al. Parental non-alcoholic fatty liver disease increases risk of non-alcoholic fatty liver disease in offspring. *Liver Int.* 2019;39(4):740–747. <https://doi.org/10.1111/liv.13956>.
- Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemidis A., Cox D., Pennacchio L.A. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40:1461–1465. <https://doi.org/10.1038/ng.257>.
- Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J., Hernaez R., Kim L.J., Palmer C.D. et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.* 2011;7:e1001324. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001324>.
- Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G., Zhou H.H., Tybjaerg-Hansen A. et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014;46:352–356. <https://doi.org/10.1038/ng.2901>.
- Abul-Husn N.S., Cheng X., Li A.H., Xin Y., Schurmann C., Stevis P. et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2018;378:1096–1106. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1712191>.
- Dongiovanni P., Donati B., Fares R., Lombardi R., Mancina R.M., Romeo S., Valenti L. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(41):6969–6978. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.6969>.
- Sookoian S., Pirola C.J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2011;53(6):1883–1894. <https://doi.org/10.1002/hep.24283>.
- Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K., Galmozzi E., Rametta R., Dongiovanni P. et al. Homozygosity for the PNPLA3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(4):1209–1217. <https://doi.org/10.1002/hep.23622>.
- Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B., Piquet A.C., Burt A.D., Dufour J.F. et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014;61(1):75–81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.030>.
- Donati B., Dongiovanni P., Romeo S., Meroni M., McCain M., Miele L. et al. MBOAT7 rs641758 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. *Sci Rep.* 2017;7:4492. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-04991-0>.
- Buch S., Stickel F., Trépo E., Way M., Herrmann A., Nischalke H.D. et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet.* 2015;47:1443–1448. <https://doi.org/10.1038/ng.3417>.
- Valenti L., Rumi M., Galmozzi E., Aghemo A., Del Menico B., De Nicola S. et al. Patatin-Like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2011;53(3):791–799. <https://doi.org/10.1002/hep.24123>.
- Vigano M., Valenti L., Lampertico P., Faccetti F., Motta B.M., D'Ambrosio R. et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M affects liver steatosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2013;58(4):1245–1252. <https://doi.org/10.1002/hep.26445>.
- Valenti L., Maggioni P., Piperno A., Rametta R., Pelucchi S., Mariani R. et al. Patatin-like phospholipase domain-containing-3 gene I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in hereditary hemochromatosis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(22):2813–2820. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i22.2813>.
- Stattermayer A.F., Trauennigg S., Dienes H.P., Aigner E., Stauber R., Lackner K. et al. Hepatic steatosis in Wilson disease – role of copper and PNPLA3 mutations. *J Hepatol.* 2015;63(1):156–163. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.034>.
- Unalp-Arida A., Ruhl C.E. PNPLA3 I148M and liver fat and fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. *Hepatology.* 2019;71(3):820–834. <https://doi.org/10.1002/hep.31032>.
- Grimaudo S., Pipitone R.M., Pennisi G., Celsa C., Camma C., Di Marco V. et al. Association between PNPLA3 rs738409 C > G variant and liverrelated outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):935–944.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.011>.
- Dongiovanni P., Petta S., Maglio C., Fracanzani A.L., Pipitone R., Mozz E. et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology.* 2015;61(2):506–514. <https://doi.org/10.1002/hep.27490>.
- Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D., McPherson S., Leathart J.B. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014;5:4309. <https://doi.org/10.1038/ncomms5309>.
- Pelusi S., Baselli G., Pietrelli A., Dongiovanni P., Donati B., McCain M.V. et al. Rare pathogenic variants predispose to hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2019;9:3682. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39998-2>.

38. Mancina R.M., Dongiovanni P., Petta S., Pingitore P., Meroni M., Rametta R. et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1219–1230.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.032>.
39. Chambers J.C., Zhang W., Sehmi J., Li X., Wass M.N., Van der Harst P. et al. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nat Genet*. 2011;43:1131–1138. <https://doi.org/10.1038/ng.970>.
40. Beer N.L., Tribble N.D., McCulloch L.J., Roos C., Johnson P.R., Ortho-Melander M. et al. The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet*. 2009;18(21):4081–4088. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp357>.
41. Dongiovanni P., Meroni M., Mancina R.M., Baselli G., Rametta R., Pelusi S. et al. Protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B gene variation protects against hepatic fat accumulation and fibrosis in individuals at high risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*. 2018;2(6):666–675. <https://doi.org/10.1002/hep4.1192>.
42. Stender S., Smagris E., Lauridsen B.K., Kofoed K.F., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. et al. Relationship between genetic variation at PPP1R3B and liver glycogen and triglyceride. *Hepatology*. 2018;67(6):2182–2195. <https://doi.org/10.1002/hep.29751>.
43. Eslam M., Hashem A.M., Leung R., Romero-Gomez M., Berg T., Dore G.J. et al. Interferon-lambda rs12979860 genotype and liver fibrosis in viral and non-viral chronic liver disease. *Nat Commun*. 2015;6:6422. <https://doi.org/10.1038/ncomms7422>.
44. Cai B., Dongiovanni P., Corey K.E., Wang X., Shmarakov I.O., Zheng Z. et al. Macrophage MerTK promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Metab*. 2020;31(2):406–421.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.013>.
45. Dongiovanni P., Meroni M., Baselli G.A., Mancina R.M., Ruscica M., Longo M. et al. PCSK7 gene variation bridges atherogenic dyslipidemia with hepatic inflammation in NAFLD patients. *J Lipid Res*. 2019;60(6):1144–1153. <https://doi.org/10.1194/jlr.p090449>.
46. Emdin C.A., Haas M., Khera A.V., Aragam K., Chaffin M., Jiang L. et al. A missense variant in Mitochondrial Amidoxime Reducing Component 1 gene and protection against liver disease. *PLOS Genetics*. 2021;17(4):e1009503. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008629>.
47. Chen V.L., Chen Y., Du X., Handelman S.K., Speliotes E.K. Genetic variants that associate with liver cirrhosis have pleiotropic effects on human traits. *Liver Int*. 2020;40(2):405–415. <https://doi.org/10.1111/liv.14321>.
48. Valenti L., Fracanzani A.L., Bugianesi E., Dongiovanni P., Galmozzi E., Vanni E. et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(3):905–912. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.013>.
49. Valenti L., Canavesi E., Galmozzi E., Dongiovanni P., Rametta R., Maggioni P. et al. Beta-globin mutations are associated with parenchymal siderosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2010;53(5):927–933. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.023>.
50. Fares R., Petta S., Lombardi R., Grimaudo S., Dongiovanni P., Pipitone R. et al. The UCP2-866 G > A promoter region polymorphism is associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2015;35(5):1574–1580. <https://doi.org/10.1111/liv.12707>.
51. Al-Serri A., Anstee Q.M., Valenti L., Nobili V., Leathart J.B., Dongiovanni P. et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol*. 2012;56(2):448–454. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.05.029>.
52. Yang J., Trépo E., Nahon P., Cao Q., Moreno C., Letouze E. et al. A 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 13 variant protects from hepatocellular carcinoma development in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2019;70(1):231–240. <https://doi.org/10.1002/hep.30623>.
53. Sticket F., Lutz P., Buch S., Nischalke H.D., Silva I., Rausch V. et al. Genetic variation in HSD17B13 reduces the risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma in alcohol misusers. *Hepatology*. 2020;72(1):88–102. <https://doi.org/10.1002/hep.30996>.
54. Ma Y., Belyaeva O.V., Brown P.M., Fujita K., Valles K., Karki S. et al. 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 is a hepatic retinol dehydrogenase associated with histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019;69(4):1504–1519. <https://doi.org/10.1002/hep.30350>.
55. Petta S., Valenti L., Marra F., Grimaudo S., Tripodo C., Bugianesi E. et al. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(3):682–690. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.016>.
56. Huang Y., He S., Li J.Z., Seo Y.K., Osborne T.F., Cohen J.C., Hobbs H.H. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(17):7892–7897. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003585107>.
57. Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M., Pingitore P., Hedfalk K., Mancina R.M. et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet*. 2014;23(15):4077–4085. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121>.
58. BasuRay S., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology*. 2017;66(4):1111–1124. <https://doi.org/10.1002/hep.29273>.
59. Mitsche M.A., Hobbs H.H., Cohen J.C. Patatin-like phospholipase domain containing protein 3 promotes transfer of essential fatty acids from triglycerides to phospholipids in hepatic lipid droplets. *J Biol Chem*. 2018;293(18):6958–6968. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.002333>.
60. Donati B., Motta B.M., Pingitore P., Meroni M., Pietrelli A., Alisi A. et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain containing 3 expression and liver damage. *Hepatology*. 2016;63(3):787–798. <https://doi.org/10.1002/hep.28370>.
61. Luukkonen P.K., Nick A., Holtta-Vuori M., Thiele C., Isokuortti E., Lallukka-Bruck S. et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids. *JCI Insight*. 2019;4(16):e127902. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.127902>.
62. Wang Y., Kory N., Cohen J.C., Hobbs H.H. PNPLA3, CGI-58, and inhibition of hepatic triglyceride hydrolysis in mice. *Hepatology*. 2019;69(6):2427–2441. <https://doi.org/10.1002/hep.30583>.
63. Yang A., Mottillo E.P., Mladenovic-Lucas L., Zhou L., Granneman J.G. Dynamic interactions of ABHD5 with PNPLA3 regulate triacylglycerol metabolism in brown adipocytes. *Nat Metab*. 2019;1:560–569. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0066-3>.
64. Negoita F., Blomdahl J., Wasserstrom S., Winberg M.E., Osmark P., Larsson S. et al. PNPLA3 variant M148 causes resistance to starvation-mediated lipid droplet autophagy in human hepatocytes. *J Cell Biochem*. 2019;120(1):343–356. <https://doi.org/10.1002/jcb.27378>.
65. BasuRay S., Wang Y., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(19):9521–9526. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901974116>.
66. Valenti L., Rametta R., Ruscica M., Dongiovanni P., Steffani L., Motta B.M. et al. The I148M polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:111. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-111>.
67. Youssefian L., Vahidnezhad H., Saeidian A.H., Pajouhanfar S., Sotoudeh S., Mansouri P. et al. Inherited non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia due to monoallelic ABHD5 mutations. *J Hepatol*. 2019;71(2):366–370. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.026>.
68. Pericleous M., Kelly C., Wang T., Livingstone C., Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(9):670–679. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30052-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30052-3).
69. Luukkonen P.K., Zhou Y., Hyotylainen T., Leivonen M., Arola J., Ortho-Melander M. et al. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositol and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. *J Hepatol*. 2016;65(6):1263–1265. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.045>.
70. Helsley R.N., Venkateshwar V., Brown A.L., Gromovsky A.D., Schugar R.C., Ramachandiran I. et al. Obesity-linked suppression of membrane-bound O-Acyltransferase 7 (MBOAT7) drives non-alcoholic fatty liver disease. *Elife*. 2019;17(8):e49882. <https://doi.org/10.7554/elife.49882>.
71. Meroni M., Dongiovanni P., Longo S., Rametta R., Badiali S., Fargion S. et al. Down-regulation of hepatic MBOAT7 by hyperinsulinemia favors steatosis development. *J Hepatol*. 2017;66(1):598–599. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)31627-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31627-6).
72. Luukkonen P.K., Zhou Y., Nidhina Haridas P.A., Dwivedi O.P., Hyotylainen T., Ali A. et al. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(1):128–136. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.014>.
73. Kim D.S., Jackson A.U., Li Y.K., Stringham H.M., Kuusisto J., Kangas A.J. et al. Novel association of TM6SF2 rs58542926 genotype with increased serum tyrosine levels and decreased apolipoprotein B-100 particles in Finns. *J Lipid Res*. 2017;58(7):1471–1481. <https://doi.org/10.1194/jlr.p076034>.
74. Di Filippo M., Moulin P., Roy P., Samson-Bouma M.E., Collardeau-Frachon S., Chebel-Dumont S. et al. Homozygous MTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol*. 2014;61(4):891–902. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.023>.
75. Hamesch K., Mandorfer M., Pereira V.M., Moeller L.S., Pons M., Dolman G.E. et al. Liver fibrosis and metabolic alterations in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency caused by the Pi\*ZZ mutation. *Gastroenterology*. 2019;157(3):705–719.e718. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.013>.
76. Mondul A., Mancina R.M., Merlo A., Dongiovanni P., Rametta R., Montalcini T. et al. PNPLA3 I148M variant influences circulating retinol in adults with nonalcoholic fatty liver disease or obesity. *J Nutr*. 2015;145(8):1687–1691. <https://doi.org/10.3945/jn.115.210633>.
77. Pingitore P., Dongiovanni P., Motta B.M., Meroni M., Lepore S.M., Mancina R.M. et al. PNPLA3 overexpression results in reduction of proteins predisposing to fibrosis. *Hum Mol Genet*. 2016;25(23):5212–5222. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw341>.
78. Bruschi F.V., Claudel T., Tardelli M., Caligiuri A., Stulnig T.M., Marra F., Trauner M. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017;65(6):1875–1890. <https://doi.org/10.1002/hep.29041>.
79. Prill S., Caddeo A., Baselli G., Jamialahmadi O., Dongiovanni P., Rametta R. et al. The TM6SF2 E167K genetic variant induces lipid biosynthesis and reduces apolipoprotein B secretion in human hepatic 3D spheroids. *Sci Rep*. 2019;9:11585. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47737-w>.

80. Smagris E., BasuRay S., Li J., Huang Y., Lai K.M., Gromada J. et al. Pnpla3I148M knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. *Hepatology*. 2015;61(1):108–118. <https://doi.org/10.1002/hep.27242>.
81. Stender S., Kozlitina J., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Hobbs H.H., Cohen J.C. Adiposity amplifies the genetic risk of fatty liver disease conferred by multiple loci. *Nat Genet*. 2017;49:842–847. <https://doi.org/10.1038/ng.3855>.
82. Barata L., Feitosa M.F., Bielak L.F., Halligan B., Baldridge A.S., Guo X. et al. Insulin resistance exacerbates genetic predisposition to nonalcoholic fatty liver disease in individuals without diabetes. *Hepatol Commun*. 2019;3(7):894–907. <https://doi.org/10.1002/hepc.4.1353>.
83. Trépo E., Romeo S., Zucman-Rossi J., Nahon P. PNPLA3 gene in liver diseases. *J Hepatol*. 2016;65(2):399–412. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.011>.
84. European Association for the Study of the Liver, European association for the study of Diabetes, European association for the study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
85. Anstee Q.M., Liu Y.L., Day C.P., Reeves H.L. Reply to: HCC and liver disease risk in homozygous PNPLA3 p.I148M carriers approach monogenic inheritance. *J Hepatol*. 2015;62(4):982–983. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.028>.
86. Torkamani A., Wineinger N.E., Topol E.J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018;19:581–590. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x>.
87. Chatterjee N., Shi J., Garcia-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet*. 2016;17:392–406. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.27>.
88. Sugrue L.P., Desikan R.S. What Are polygenic scores and why are they important? *JAMA*. 2019;321(18):1820–1821. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3893>.
89. Wojcik G.L., Graff M., Nishimura K.K., Tao R., Haessler J., Gignoux C.R. et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature*. 2019;570:514–518. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1310-4>.
90. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Особенности клинических проявлений и характеристика иммунопатогенеза больных хроническим миелолейкозом. *Сибирский онкологический журнал*. 2007;(3):16–22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9551378>.
91. Савченко А.А., Смирнова О.В., Манчук В.Т., Москов В.И. Способ прогнозирования геморрагических осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами. *Патент на изобретение RU 2324190 C2, 10.05.2008. Заявка №2006104774/15 от 15.02.2006*. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37671553>.
92. Савченко А.А., Смирнова О.В., Манчук В.Т., Москов В.И. Способ прогнозирования инфекционных осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами. *Патент на изобретение RU 2315305 C2, 20.01.2008. Заявка №2005134594/15 от 08.11.2005*. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37667292>.
93. Смирнова О.В., Титова Н.М., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи. *Медицинская иммунология*. 2016;18(3):269–278. Режим доступа: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/1040>.

## References

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
2. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinical picture, diagnosis, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
3. Younossi Z.M. Long-term outcomes of nonalcoholic fatty liver disease: from nonalcoholic steatohepatitis to nonalcoholic steatofibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1144–1147. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.029>.
4. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
5. Lohmueller K.E., Pearce C.L., Pike M., Lander E.S., Hirschhorn J.N. Metaanalysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*. 2003;33:177–182. <https://doi.org/10.1038/ng1071>.
6. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526:68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>.
7. McCarthy S., Das S., Kretschmar W., Delaneau O., Wood A.R., Teumer A. et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet*. 2016;48:1279–1283. <https://doi.org/10.1038/ng.3643>.
8. Taliento A.E., Dallio M., Federico A., Prati D., Valenti L. Novel insights into the genetic landscape of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2755. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152755>.
9. Visscher P.M., Hill W.G., Wray N.R. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*. 2008;9:255–266. <https://doi.org/10.1038/nrg2322>.
10. Shi H., Kichae G., Pasaniuc B. Contrasting the genetic architecture of 30 complex traits from summary association data. *Am J Hum Genet*. 2016;99(1):139–153. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.013>.
11. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J Hepatol*. 2018;68(2):268–279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>.
12. Makkonen J., Pietiläinen K.H., Rissanen A., Kaprio J., Yki-Jarvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol*. 2009;50(5):1035–1042. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.12.025>.
13. Loomba R., Schork N., Chen C.H., Bettencourt R., Bhatt A., Ang B. et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1784–1793. <https://doi.org/10.1015/j.gastro.2015.08.011>.
14. Dongiovanni P., Stender S., Pietrelli A., Mancina R.M., Cespiati A., Petta S. et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med*. 2018;283(4):356–370. <https://doi.org/10.1111/joim.12719>.
15. Pelusi S., Valenti L. Hepatic fat as clinical outcome and therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(2):250–256. <https://doi.org/10.1111/liv.13972>.
16. Guerrero R., Vega G.L., Grundy S.M., Browning J.D. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology*. 2009;49(3):791–801. <https://doi.org/10.1002/hep.22726>.
17. Caussy C., Soni M., Cui J., Bettencourt R., Schork N., Chen C.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest*. 2017;127:2697–2704. <https://doi.org/10.1172/jci93465>.
18. Long M.T., Gurary E.B., Massaro J.M., Ma J., Hoffmann U., Chung R.T. et al. Parental non-alcoholic fatty liver disease increases risk of non-alcoholic fatty liver disease in offspring. *Liver Int*. 2019;39(4):740–747. <https://doi.org/10.1111/liv.13956>.
19. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemidis A., Cox D., Pennacchio L.A. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40:1461–1465. <https://doi.org/10.1038/ng.257>.
20. Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J., Hernaez R., Kim L.J., Palmer C.D. et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet*. 2011;7:e1001324. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001324>.
21. Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G., Zhou H.H., Tybjaerg-Hansen A. et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014;46:352–356. <https://doi.org/10.1038/ng.2901>.
22. Abul-Husn N.S., Cheng X., Li A.H., Xin Y., Schurmann C., Stevis P. et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2018;378:1096–1106. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1712191>.
23. Dongiovanni P., Donati B., Fares R., Lombardi R., Mancina R.M., Romeo S., Valenti L. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):6969–6978. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.6969>.
24. Sookoian S., Pirola C.J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(6):1883–1894. <https://doi.org/10.1002/hep.24283>.
25. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K., Galmozzi E., Rametta R., Dongiovanni P. et al. Heterozygosity for the PNPLA3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(4):1209–1217. <https://doi.org/10.1002/hep.23622>.
26. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B., Piguet A.C., Burt A.D., Dufour J.F. et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(1):75–81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.030>.
27. Donati B., Dongiovanni P., Romeo S., Meroni M., McCain M., Miele L. et al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. *Sci Rep*. 2017;7:4492. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-04991-0>.
28. Buch S., Stickel F., Trépo E., Way M., Herrmann A., Nischalke H.D. et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet*. 2015;47:1443–1448. <https://doi.org/10.1038/ng.3417>.
29. Valenti L., Rumi M., Galmozzi E., Aghemo A., Del Menico B., De Nicola S. et al. Patatin-Like phospholipase domain-containing 3 I148M polymor-

- phism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;53(3):791–799. <https://doi.org/10.1002/hep.24123>.
30. Vigano M., Valenti L., Lampertico P., Facchetti F., Motta B.M., D'Ambrosio R. et al. Pataxin-like phospholipase domain-containing 3 I148M affects liver steatosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2013;58(4):1245–1252. <https://doi.org/10.1002/hep.26445>.
31. Valenti L., Maggioni P., Piperno A., Rametta R., Pelucchi S., Mariani R. et al. Pataxin-like phospholipase domain containing-3 gene I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in hereditary hemochromatosis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(22):2813–2820. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i22.2813>.
32. Stattermayer A.F., Trausnigg S., Dienes H.P., Aigner E., Stauber R., Lackner K. et al. Hepatic steatosis in Wilson disease – role of copper and PNPLA3 mutations. *J Hepatol*. 2015;63(1):156–163. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.034>.
33. Unalp-Arida A., Ruhl C.E. PNPLA3 I148M and liver fat and fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. *Hepatology*. 2019;71(3):820–834. <https://doi.org/10.1002/hep.31032>.
34. Grimaudo S., Pipitone R.M., Pennisi G., Celsa C., Camma C., Di Marco V. et al. Association between PNPLA3 rs738409 C > G variant and liverrelated outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):935–944.e3. [10.1016/j.cgh.2019.08.011](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.011).
35. Dongiovanni P., Petta S., Maglio C., Fracanzani A.L., Pipitone R., Mozz E. et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*. 2015;61(2):506–514. <https://doi.org/10.1002/hep.27490>.
36. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D., McPherson S., Leathart J.B. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309. <https://doi.org/10.1038/ncomms5309>.
37. Pelusi S., Baselli G., Pietrelli A., Dongiovanni P., Donati B., McCain M.V. et al. Rare pathogenic variants predispose to hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2019;9:3682. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39998-2>.
38. Mancina R.M., Dongiovanni P., Petta S., Pingitore P., Meroni M., Rametta R. et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1219–1230.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.032>.
39. Chambers J.C., Zhang W., Sehmi J., Li X., Wass M.N., Van der Harst P. et al. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nat Genet*. 2011;43:1131–1138. <https://doi.org/10.1038/ng.970>.
40. Beer N.L., Tribble N.D., McCulloch L.J., Roos C., Johnson P.R., Orho-Melander M. et al. The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet*. 2009;18(21):4081–4088. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp357>.
41. Dongiovanni P., Meroni M., Mancina R.M., Baselli G., Rametta R., Pelusi S. et al. Protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B gene variation protects against hepatic fat accumulation and fibrosis in individuals at high risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*. 2018;2(6):666–675. <https://doi.org/10.1002/hep4.1192>.
42. Stender S., Smagris E., Lauridsen B.K., Kofoed K.F., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. et al. Relationship between genetic variation at PPP1R3B and liver glycogen and triglyceride. *Hepatology*. 2018;67(6):2182–2195. <https://doi.org/10.1002/hep.29751>.
43. Eslam M., Hashemi A.M., Leung R., Romero-Gomez M., Berg T., Dore G.J. et al. Interferon-lambda rs12979860 genotype and liver fibrosis in viral and non-viral chronic liver disease. *Nat Commun*. 2015;6:6422. <https://doi.org/10.1038/ncomms7422>.
44. Cai B., Dongiovanni P., Corey K.E., Wang X., Shmarakov I.O., Zheng Z. et al. Macrophage MerTK promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Metab*. 2020;31(2):406–421.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.013>.
45. Dongiovanni P., Meroni M., Baselli G.A., Mancina R.M., Rustica M., Longo M. et al. PCSK7 gene variation bridges atherosogenic dyslipidemia with hepatic inflammation in NAFLD patients. *J Lipid Res*. 2019;60(6):1144–1153. <https://doi.org/10.1194/jlr.p090449>.
46. Emdin C.A., Haas M., Khera A.V., Aragam K., Chaffin M., Jiang L. et al. A missense variant in Mitochondrial Amidoxime Reducing Component 1 gene and protection against liver disease. *PLOS Genetics*. 2021;17(4):e1009503. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008629>.
47. Chen V.L., Chen Y., Du X., Handelman S.K., Speliotis E.K. Genetic variants that associate with liver cirrhosis have pleiotropic effects on human traits. *Liver Int*. 2020;40(2):405–415. <https://doi.org/10.1111/liv.14321>.
48. Valenti L., Fracanzani A.L., Bugianesi E., Dongiovanni P., Galmozzi E., Vanni E. et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(3):905–912. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.013>.
49. Valenti L., Canavesi E., Galmozzi E., Dongiovanni P., Rametta R., Maggioni P. et al. Beta-globin mutations are associated with parenchymal siderosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2010;53(5):927–933. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.023>.
50. Fares R., Petta S., Lombardi R., Grimaudo S., Dongiovanni P., Pipitone R. et al. The UC2P-866 G > A promoter region polymorphism is associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2015;35(5):1574–1580. <https://doi.org/10.1111/liv.12707>.
51. Al-Serri A., Anstee Q.M., Valenti L., Nobili V., Leathart J.B., Dongiovanni P. et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol*. 2012;56(2):448–454. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.05.029>.
52. Yang J., Trépo E., Nahon P., Cao Q., Moreno C., Letouze E. et al. A 17-betahydroxysteroid dehydrogenase 13 variant protects from hepatocellular carcinoma development in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2019;70(1):231–240. <https://doi.org/10.1002/hep.30623>.
53. Stickel F., Lutz P., Buch S., Nischalke H.D., Silva I., Rausch V. et al. Genetic variation in HSD17B13 reduces the risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma in alcohol misusers. *Hepatology*. 2020;72(1):88–102. <https://doi.org/10.1002/hep.30996>.
54. Ma Y., Belyaeva O.V., Brown P.M., Fujita K., Valles K., Karki S. et al. 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 is a hepatic retinol dehydrogenase associated with histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019;69(4):1504–1519. <https://doi.org/10.1002/hep.30350>.
55. Petta S., Valenti L., Marra F., Grimaudo S., Tripodo C., Bugianesi E. et al. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(3):682–690. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.016>.
56. Huang Y., He S., Li J.Z., Seo Y.K., Osborne T.F., Cohen J.C., Hobbs H.H. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(17):7892–7897. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003585107>.
57. Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M., Pingitore P., Hedfalk K., Mancina R.M. et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet*. 2014;23(15):4077–4085. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121>.
58. BasuRay S., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitination. *Hepatology*. 2017;66(4):1111–1124. <https://doi.org/10.1002/hep.29273>.
59. Mitsche M.A., Hobbs H.H., Cohen J.C. Pataxin-like phospholipase domain containing protein 3 promotes transfer of essential fatty acids from triglycerides to phospholipids in hepatic lipid droplets. *J Biol Chem*. 2018;293(18):6958–6968. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.00233>.
60. Donati B., Motta B.M., Pingitore P., Meroni M., Pietrelli A., Alisi A. et al. The rs2294918 E434K variant modulates pataxin-like phospholipase domain containing 3 expression and liver damage. *Hepatology*. 2016;63(3):787–798. <https://doi.org/10.1002/hep.28370>.
61. Luukkonen P.K., Nick A., Holtta-Vuori M., Thiele C., Isokuortti E., Lallukka-Bruck S. et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids. *JCI Insight*. 2019;4(16):e127902. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.127902>.
62. Wang Y., Kory N., Cohen J.C., Hobbs H.H. PNPLA3, CGI-58, and inhibition of hepatic triglyceride hydrolysis in mice. *Hepatology*. 2019;69(6):2427–2441. <https://doi.org/10.1002/hep.30583>.
63. Yang A., Mottillo E.P., Mladenovic-Lucas L., Zhou L., Granneman J.G. Dynamic interactions of ABHD5 with PNPLA3 regulate triacylglycerol metabolism in brown adipocytes. *Nat Metab*. 2019;1:560–569. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0066-3>.
64. Negoita F., Blomdahl J., Wasserstrom S., Winberg M.E., Osmark P., Larsson S. et al. PNPLA3 variant M148 causes resistance to starvation-mediated lipid droplet autophagy in human hepatocytes. *J Cell Biochem*. 2019;120(1):343–356. <https://doi.org/10.1002/jcb.27378>.
65. BasuRay S., Wang Y., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(19):9521–9526. [https://doi.org/10.1073/pnas.190173](https://doi.org/10.1073/pnas.190173/pnas.190173).
66. Valenti L., Rametta R., Ruscica M., Dongiovanni P., Steffani L., Motta B.M. et al. The I148M polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:111. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-111>.
67. Youssefian L., Vahidnezhad H., Saeidian A.H., Pajouhanfar S., Sotoudeh S., Mansouri P. et al. Inherited non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia due to monoallelic ABHD5 mutations. *J Hepatol*. 2019;71(2):366–370. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.026>.
68. Pericleous M., Kelly C., Wang T., Livingstone C., Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(9):670–679. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30052-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30052-3).
69. Luukkonen P.K., Zhou Y., Hytönen T., Leivonen M., Arola J., Orho-Melander M. et al. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositol and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. *J Hepatol*. 2016;65(6):1263–1265. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.045>.
70. Helsley R.N., Venkateshwari V., Brown A.L., Gromovsky A.D., Schugar R.C., Ramachandiran I. et al. Obesity-linked suppression of membrane-bound O-Acyltransferase 7 (MBOAT7) drives non-alcoholic fatty liver disease. *Elife*. 2019;17(8):e49882. <https://doi.org/10.7554/elife.49882>.
71. Meroni M., Dongiovanni P., Longo M., Rametta R., Badioli S., Fargion S. et al. Down-regulation of hepatic MBOAT7 by hyperinsulinemia favors steatosis development. *J Hepatol*. 2017;61(1):598–599. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)31627-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31627-6).
72. Luukkonen P.K., Zhou Y., Nidhina Haridas P.A., Dwivedi O.P., Hytönen T., Ali A. et al. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty

- acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67(1):128–136. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.014>.
73. Kim D.S., Jackson A.U., Li Y.K., Stringham H.M., Kuusisto J., Kangas A.J. et al. Novel association of TM6SF2 rs58542926 genotype with increased serum tyrosine levels and decreased apolipoprotein B-100 particles in Finns. *J Lipid Res.* 2017;58(7):1471–1481. <https://doi.org/10.1194/jlr.p076034>.
74. Di Filippo M., Moulin P., Roy P., Samson-Bourma M.E., Collardeau-Frachon S., Chebel-Dumont S. et al. Homozygous MTPP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol.* 2014;61(4):891–902. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.023>.
75. Hamesch K., Mandorfer M., Pereira V.M., Moeller L.S., Pons M., Dolman G.E. et al. Liver fibrosis and metabolic alterations in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency caused by the Pi\*ZZ mutation. *Gastroenterology.* 2019;157(3):705–719. [e718. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.013](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.013).
76. Mondul A., Mancina R.M., Merlo A., Dongiovanni P., Rametta R., Montalcini T. et al. PNPLA3 1148M variant influences circulating retinol in adults with nonalcoholic fatty liver disease or obesity. *J Nutr.* 2015;145(8):1687–1691. <https://doi.org/10.3945/jn.115.210633>.
77. Pingitore P., Dongiovanni P., Motta B.M., Meroni M., Lepore S.M., Mancina R.M. et al. PNPLA3 overexpression results in reduction of proteins predisposing to fibrosis. *Hum Mol Genet.* 2016;25(23):5212–5222. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw341>.
78. Bruschi F.V., Claudel T., Tardelli M., Caligiuri A., Stulnig T.M., Marra F., Trauner M. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2017;65(6):1875–1890. <https://doi.org/10.1002/hep.29041>.
79. Prill S., Caddell A., Baselli G., Jamialahmadi O., Dongiovanni P., Rametta R. et al. The TM6SF2 E167K genetic variant induces lipid biosynthesis and reduces apolipoprotein B secretion in human hepatic 3D spheroids. *Sci Rep.* 2019;9:11585. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47737-w>.
80. Smagris E., BasuRay S., Li J., Huang Y., Lai K.M., Gromada J. et al. Pnpla3I148M knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. *Hepatology.* 2015;61(1):108–118. <https://doi.org/10.1002/hep.27242>.
81. Stender S., Kozlitina J., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Hobbs H.H., Cohen J.C. Adiposity amplifies the genetic risk of fatty liver disease conferred by multiple loci. *Nat Genet.* 2017;49:842–847. <https://doi.org/10.1038/ng.3855>.
82. Barata L., Feitosa M.F., Bielak L.F., Halligan B., Baldridge A.S., Guo X. et al. Insulin resistance exacerbates genetic predisposition to nonalcoholic fatty liver disease in individuals without diabetes. *Hepatol Commun.* 2019;3(7):894–907. <https://doi.org/10.1002/hep4.1353>.
83. Trépo E., Romeo S., Zucman-Rossi J., Nahon P. PNPLA3 gene in liver diseases. *J Hepatol.* 2016;65(2):399–412. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.011>.
84. European Association for the Study of the Liver, European association for the study of Diabetes, European association for the study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
85. Anstee Q.M., Liu Y.L., Day C.P., Reeves H.L. Reply to: HCC and liver disease risk in homozygous PNPLA3 p.I148M carriers approach monogenic inheritance. *J Hepatol.* 2015;62(4):982–983. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.028>.
86. Torkamani A., Wineinger N.E., Topol E.J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet.* 2018;19:581–590. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x>.
87. Chatterjee N., Shi J., Garcia-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet.* 2016;17:392–406. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.27>.
88. Sugrue L.P., Desikan R.S. What Are polygenic scores and why are they important? *JAMA.* 2019;321(18):1820–1821. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3893>.
89. Wojcik G.L., Graff M., Nishimura K.K., Tao R., Haessler J., Gignoux C.R. et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature.* 2019;570:514–518. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1310-4>.
90. Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Features of clinical manifestations and characteristics of immunopathogenesis in patients with chronic myeloid leukemia. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2007;3(3):16–22. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=951378>.
91. Savchenko A.A., Smirnova O.V., Manchuk V.T., Moskov V.I. A method for predicting hemorrhagic complications after chemotherapy in patients with acute leukemia. *Patent for invention RU 2324190 C2, 10.05.2008. Application No. 2006104774/15 dated 15.02.2006.* (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37671553>.
92. Savchenko A.A., Smirnova O.V., Manchuk V.T., Moskov V.I. A method for predicting infectious complications after chemotherapy in patients with acute leukemia. *Patent for invention RU 2315305 C2, 20.01.2008. Application No. 2005134594/15 dated 08.11.2005.* (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37667292>.
93. Smirnova O.V., Titova N.M., Kasparov E.V., Elmanova N.G. Chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in the progression of obstructive jaundice, depending on the level of bilirubin and the genesis of jaundice. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2016;18(3):269–278. (In Russ.) Available at: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/1040>.

## Информация об авторах:

- Смирнова Ольга Валентиновна**, д.м.н., доцент, заведующая лабораторией клинической патофизиологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; ovsmirnova71@mail.ru
- Москаленко Ольга Леонидовна**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; gre-ll@mail.ru
- Каспаров Эдуард Вильянович**, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; заместитель директора, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; impn@impn.ru
- Каспарова Ирина Эдуардовна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; impn@impn.ru

## Information about the authors:

- Olga V. Smirnova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, 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; ovsmirnova71@mail.ru
- Olga L. Moskalenko**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, 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; gre-ll@mail.ru
- Eduard V. Kasparov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director Research Institute of Medical Problems of the North; Deputy Director, 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; impn@impn.ru
- Irina E. Kasparova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Laboratory of Clinical Pathophysiology, 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; impn@impn.ru

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-88-94>

Обзорная статья / Review article

## Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени

А.О. Буеверов<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

П.О. Богомолов<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>, hepatology@monikiweb.ru

О.А. Нечаева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8288-410X>, olga1185@yandex.ru

А.В. Зилов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>, avzilov@hotmail.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимиরского, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1.

### Резюме

Щитовидная железа и печень находятся в сложных взаимоотношениях как в физиологических, так и в патологических условиях. Тиреоидные гормоны ускоряют метаболические процессы, интенсифицируют синтез белков и витаминов, играют важную роль в развитии и дифференцировке всех клеток, в т. ч. гепатоцитов. Помимо центральной роли в дейодировании тиреоидных гормонов с образованием их более активных и инактивированных форм, печень также осуществляет их транспорт. Нарушения функции ЩЖ могут приводить к изменениям функции печени, а при заболеваниях печени могут возникать отклонения в метаболизме тиреоидных гормонов. Наиболее часто патология печени при болезнях ЩЖ проявляется повышением сывороточной активности ферментов цитолиза и/или холестаза. Изменения функциональных печеночных тестов нередко наблюдаются при тиреотоксикозе. В их основе лежат окислительный стресс либо холестаз. Повышенная активность остеобластов при гипертиреозе обуславливает повышение костной фракции щелочной фосфатазы, что необходимо учитывать при дифференциальном диагнозе. Относительно часто регистрируется гепатотоксичность тиреостатических препаратов, варьирующаяся от минимального гепатоцеллюлярного повреждения до фульминантной печеночной недостаточности. В случае гипотиреоза патофизиологические механизмы представлены преимущественно нарушениями липидного обмена, ведущими к жировой дистрофии. Следует помнить, что тяжелый гипотиреоз может проявляться гипераммониемией и отечно-асцитическим синдромом, требующими дифференциальной диагностики, с печеночной недостаточностью. Лечение патологии печени при заболеваниях ЩЖ заключается в нормализации тиреоидного статуса, а в случаях лекарственного гепатита – своевременной отмене потенциально гепатотоксического препарата. Весьма интересны данные об ассоциации гипотиреоза и неалкогольной жировой болезни печени в аспекте разработки новых методов терапии.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, гипертиреоз, поражение печени, тиреостатики, лечение

**Для цитирования:** Буеверов А.О., Богомолов П.О., Нечаева О.А., Зилов А.В. Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени. *Медицинский совет*. 2021;(15):88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-88-94>.

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

## Cause-and-effect relationship between thyroid and liver diseases

Alexey O. Bueverov<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

Pavel O. Bogomolov<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>, hepatology@monikiweb.ru

Olga A. Nchayeva<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8288-410X>, olga1185@yandex.ru

Alexey V. Zilov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>, avzilov@hotmail.ru

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

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsy; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

### Abstract

Thyroid gland (TG) and the liver are in a complex relationship in both physiological and pathological conditions. Thyroid hormones accelerate metabolic processes, intensify the synthesis of proteins and vitamins, play an important role in the development and differentiation of all cells, including hepatocytes. In addition to the central role in the deiodination of thyroid hormones with the formation of their more active and inactivated forms, the liver also carries out their transport. Dysfunction of TG can lead to changes in liver function, and in liver diseases, abnormalities in the metabolism of thyroid hormones can occur. Most often, liver pathology in diseases of TG is manifested by an increase in the serum activity of enzymes of cytolysis and/or cholestasis. Changes in liver function tests are often observed in patients with thyrotoxicosis. They are based on oxidative stress or cholestasis. The increased activity of osteoblasts in hyperthyroidism leads to an increase in the bone fraction of alkaline phosphatase, which must be taken into account in the differential diagnosis. Hepatotoxicity of thyrostatic drugs is relatively common, ranging

from minimal hepatocellular damage to fulminant liver failure. In the case of hypothyroidism, the pathophysiological mechanisms are mainly represented by lipid metabolism disorders leading to fatty degeneration. It should be remembered that severe hypothyroidism can be manifested by hyperammonemia and edematous-ascitic syndrome, requiring differential diagnosis with liver failure. Treatment of liver pathology in TG diseases includes normalization of thyroid status, and in cases of drug hepatitis – temporary withdrawal of a potentially hepatotoxic drug. The data on the association of hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease in the aspect of developing new therapies are very interesting.

**Keywords:** hypothyroidism, hyperthyroidism, liver injury, thyreostatics, treatment

**For citation:** Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Nechayeva O.A., Zilov A.V. Cause-and-effect relationship between thyroid and liver diseases. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(15):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-88-94>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Как известно, ткань щитовидной железы (ЩЖ) представлена в основном фолликулами, синтезирующими два тиреоидных гормона – тироксин (T4) и трийодтиронин (T3), являющиеся йодированными производными и имеющие общие физиологические свойства. Тиреоидные гормоны ускоряют метаболические процессы, интенсифицируют синтез белков и витаминов, играют важную роль в развитии и дифференцировке всех клеток, в т. ч. гепатоцитов. Помимо центральной роли в дейодировании тиреоидных гормонов с образованием их более активных и инактивированных форм, печень также осуществляет их транспорт. Нарушения функции ЩЖ могут приводить к изменениям функции печени, а при заболеваниях печени могут возникать отклонения в метаболизме тиреоидных гормонов; кроме того, ряд системных заболеваний оказывает влияние одновременно и на тот и на другой орган [1–3]. В данном обзоре мы, не останавливаясь на нарушениях функции ЩЖ при патологии печени, сосредоточимся на влиянии изменений тиреоидного статуса на состояние печени.

## ГИПЕРТИРЕОЗ

Патология печени при тиреотоксикозе встречается довольно часто – в 15–79% случаев [1–4]. Процессы, способствующие патологическим изменениям печени при избытке тиреоидных гормонов, включают гипоксическое повреждение, ускоренный апоптоз и повышенную восприимчивость к окислительному стрессу [5]. К дополнительным факторам повреждения печени у лиц с декомпенсированным тиреотоксикозом относят сердечную недостаточность, гепатотоксические эффекты антитиреоидных препаратов и фоновые аутоиммунные заболевания печени [2, 6–9].

Клиническое течение поражения печени при тиреотоксикозе обычно представлено самоограничивающимся гепатитом. В редких случаях могут наблюдаться желтуха, гепатомегалия и/или спленомегалия<sup>1</sup>. При отсутствии сердечной декомпенсации желтуха объективизируется примерно в 5–11% случаев [10].

<sup>1</sup> Fagioli S., Van Til D.H. Liver with endocrine disorders. In: Rustgi V.K., Van Til D.H. (eds.). *Liver in systemic diseases*. New York, USA: RavenPress; 1993. 397 p.

По данным А. Аметова и др., повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ) было описано у 37 и 27% пациентов соответственно, однако у большинства из них клинических или биохимических признаков нарушения функций печени не наблюдалось [6]. Также фиксировались биохимические сдвиги, характерные для холестаза: повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ; до 64–70%) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ; до 17%) [6, 10–12]. A. Eshraghian et al. отмечают, что биохимические маркеры цитолиза или холестаза выявлялись у 39% больных с впервые диагностированным гипертиреозом [2]. Следует учитывать, что повышенная активность щелочной фосфатазы может иметь внепеченочное происхождение, в первую очередь костное [11].

Первое сообщение о поражении печени у пациента с тиреотоксикозом появилось в 1874 г. [12]. В 1967 г. биопсия печени 23 пациентов с гипертиреозом показала, что у 90% из них присутствует жировая дистрофия [13]. К другим патологическим изменениям относятся мегамитохондрии, вариабельные по размеру и с увеличенной площадью мембранны [2]. В то же время у некоторых пациентов с тиреотоксикозом поражение печени развивается более активно и гистологически характеризуется участками центрионального некроза и перивенулярного фиброза [6]. Другим вариантом является внутрипеченочный холестаз с наличием либо отсутствием гепатоцеллюлярного повреждения [14].

Большинство авторов отмечают, что степень гипертиреоксинемии не коррелирует ни с клеточными, ни с ультраструктурными нарушениями [13, 14]. Вместе с тем в упомянутом выше исследовании A. Eshraghian et al. начальная концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови < 0,02 мМЕ/л, мужской пол и афроамериканская раса служили значимыми предикторами повышенного сывороточного уровня ЩФ, общего и коньюгированного билирубина [2]. При этом ассоциации ТТГ, пола и расы с такими маркерами, как АЛТ, АСТ, ГГТ, обнаружено не было.

На фоне тиреотоксикоза описаны отдельные случаи печеночной недостаточности, на которых хотелось бы остановиться подробнее ввиду важного клинического значения, определяемого сложностью дифференциального диагноза и серьезностью прогноза. Так, S. Diallo et al. наблюдали 52-летнего пациента из Сенегала с желтухой

и зудом. Лабораторные показатели цитолиза и холестаза были повышены незначительно (1,5–3 нормы), при этом уровень билирубина достигал 22 норм в сочетании с умеренной гипопротеинемией. После исключения причин механической желтухи, вирусных, алкогольных, лекарственных, аутоиммунных болезней печени была оценена функция ЩЖ. Повышенный уровень свободного Т4 и неопределенный уровень сывороточного ТТГ, наличие антител к рецептору ТТГ, а также данные УЗИ ЩЖ позволили диагностировать болезнь Грейвса. Назначение карбимазола привело к редукции проявлений как тиреотоксикоза, так и печеночной недостаточности [10].

Y. Tanaka et al. описали 48-летнего мужчину с жалобами на усталость, субфебрильную температуру, одышку и потерю веса, прогрессирующие в течение нескольких месяцев. При обследовании были выявлены признаки сердечной и печеночной недостаточности. Диагноз диффузного токсического зоба был подтвержден лабораторными и инструментальными данными; кроме того, отмечался резко повышенный сывороточный уровень рецепторов к интерлейкину-2. Консервативная терапия привела к уменьшению выраженности гипотиреоза, однако прогрессирование фульминантной печеночной недостаточности привело к смерти пациента от желудочно-кишечного кровотечения [15].

T. Tengku Ibrahim et al. представили наблюдение 31-летней женщины с прогрессирующим тиреотоксикозом, осложнившимся полиорганной, в т. ч. печеночной, недостаточностью, приведшей к летальному исходу [16].

D. Khelifi et al. описали больного диффузным токсическим зобом, леченного бензилтиоурацилом, у которого при контрольном обследовании выявлено 10-кратное повышение ЩФ, 2-кратное – ГТТ при нормальном уровне билирубина. После исключения вирусных, аутоиммунных, механических причин холестаза был предположен его лекарственный генез, однако отмена бензилтиоурацила не привела к улучшению биохимической картины крови. Лечение радиоактивным йодом-131 обусловило нормализацию всех показателей [17].

Необходимо принимать во внимание, что к развитию патологических изменений печени может привести и сама по себе терапия. Так, лекарственный гепатит развивается примерно у 30% пациентов, получающих лечение пропилтиоурацилом, при этом патология печени может развиться и через несколько месяцев после начала применения антитиреоидных препаратов [1, 4, 6]. Дифференциальный диагноз в таких случаях может вызывать значительные затруднения.

B. Zeng et al. сообщили о пациенте с гипотиреозом, у которого тяжелый холестатический гепатит развился на фоне лечения метимазолом. Терапия была прекращена, однако сывороточный уровень общего билирубина вырос с 410 до 520 мкмоль/л, что сопровождалось снижением протромбинового индекса с 81 до 52% в течение 10 дней. На фоне трех сеансов плазмафереза и введения дексаметазона отмечена нормализация коагуляции, при этом уровень билирубина продолжал повышаться, достигнув значения 777 мкмоль/л. Диагноз лекарственного поражения печени был изменен на тиреотоксический холестаз.

Назначенное лечение радиоактивным йодом в сочетании с пероральным приемом преднизолона в дозе 30 мг в день привело к постепенному снижению гипербилирубинемии с нормализацией в течение 3 мес. [12].

## ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз весьма широко распространен во всем мире: им страдает от 0,6 до 12% женщин и от 1,3 до 4% мужчин, причем заболеваемость нарастает с возрастом [18]. Печень является основным органом, осуществляющим метаболизм холестерина и триглицеридов; значимую роль в печеночном гомеостазе липидов играют тиреоидные гормоны. Так, они повышают экспрессию рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на гепатоцитах и усиливают активность липидснижающих печеночных ферментов, что приводит к снижению уровня ЛПНП. Тиреоидные гормоны также усиливают экспрессию аполипопротеина А1, основного компонента липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1].

Повышение сывороточных «печеночных» ферментов является частой находкой у пациентов с гипотиреозом. Собственно, гипотиреоз может быть причиной умеренного повышения активности АЛТ и ГТТ [19]. Кроме того, увеличение активности АСТ и лактатдегидрогеназы нередко связано с обусловленной гипотиреозом миопатией [20].

Как известно, первичная, или метаболическая, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) может предшествовать, сосуществовать или следовать за возникновением метаболического синдрома, будучи тесно связанной с его клиническими, в первую очередь сердечно-сосудистыми, проявлениями [21]. Вместе с тем весьма часто встречается вторичная НАЖБП, обусловленная множеством причин, таких как длительное применение «стетатогенных» лекарств, хронический гепатит С, парентеральное питание, ряд наследственных заболеваний, хирургические вмешательства на органах пищеварительного тракта [22]. Среди причин второй НАЖБП заметное место занимают эндокринные заболевания: синдром поликистозных яичников, первичный гипотиреоз, гипогонадизм, дефицит гормона роста [23]. НАЖБП, обусловленная гипотиреозом, в последнее время привлекает внимание ученых не только в силу распространенности и уникальных патофизиологических механизмов, но и в качестве модели для разработки новых методов терапевтического воздействия [2, 3, 8, 19, 24].

Важная роль гипотиреоза в патогенезе НАЖБП, самой распространенной болезни печени и основной причине криптогенного цирроза в мире, была недавно постулирована результатами нескольких исследований. Распространенность НАЖБП, по-видимому, обратно связана с уровнями свободного Т4; соответственно, снижение его концентрации в сыворотке повышает риск развития НАЖБП в зависимости от его значения [25]. Это подтверждается Роттердамским проспективным когортным исследованием, показавшим, что в общей популяции даже субклинический гипотиреоз связан с повышенным риском развития НАЖБП и фиброза [24]. F. Bril et al. обнаружили, что

снижение сывороточного уровня свободного Т4 у больных сахарным диабетом 2-го типа ассоциировалось с повышением содержания жира в печени по данным магнитно-резонансной спектроскопии [26]. Тем не менее авторам не удалось обнаружить значимой связи между гормональным статусом щитовидной железы и гистологическими особенностями НАЖБП в подгруппе пациентов, которым была проведена биопсия печени.

Могут быть рассмотрены четыре патогенетических механизма ассоциации гипотиреоза и НАЖБП (рис. 1).

1. Гипотиреоз ассоциирован с дислипидемией и повышенным индексом массы тела, которые, в свою очередь, являются факторами риска НАЖБП.

2. Гормоны щитовидной железы инициируют печеночный липолиз посредством липофагии, которая включает секвестрацию и деградацию липидных капель в лизосомах печени [27], что в конечном итоге приводит к снижению клиренса триглицеридов и увеличению их накопления в печени [28].

3. Ассоциированная с гипотиреозом резистентность к инсулину может индуцировать липогенез, способствуя тем самым накоплению свободных жирных кислот в печени.

4. Гипотиреоз стимулирует синтез адипонектинов, таких как фактор некроза опухоли альфа и лептин, и снижает выработку адипонектина [29], тем самым способствуя развитию воспаления печеночной ткани и фиброгенезу вследствие прямых эффектов или через увеличение продукции свободных радикалов кислорода [30].

Исходя из вышенназванных патогенетических механизмов, имеются основания полагать, что НАЖБП, ассоциированная с гипотиреозом, может представлять собой отдельную и, что наиболее важно, потенциально излечимую нозологическую форму [31]. На соответствующих животных моделях получены первые результаты успешного применения гормонов щитовидной железы, их метаболитов (3,5-дийодтиронин, 3,5,3'-трийодтирокусусная кислота) или аналогов/миметиков [32].

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) также представляет собой распространенное заболевание, при котором гипо-

функция щитовидной железы выступает в роли одного из этиопатогенетических факторов. Гипотиреоз может способствовать образованию холестериновых желчных камней посредством трех механизмов:

1) уменьшения скорости выведения билирубина вследствие снижения активности уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы;

2) повышения сывороточной концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП;

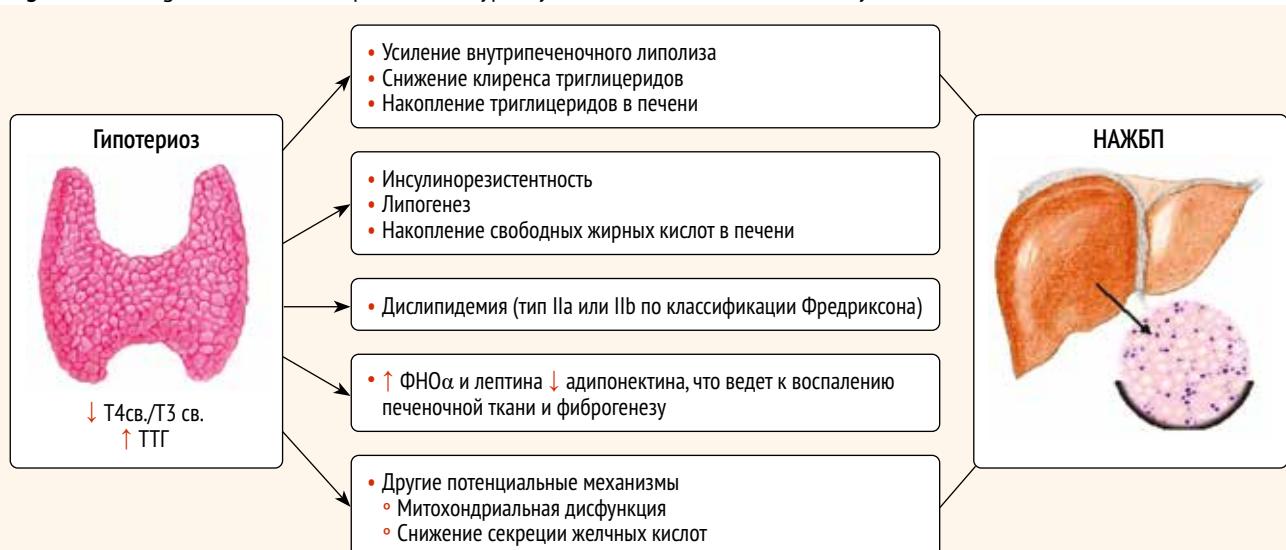
3) гипотонии желчного пузыря, вызывающей задержку его опорожнения [33, 34].

У мужчин установлена независимая ассоциация между высоким уровнем сывороточного ТТГ в сыворотке крови и ЖКБ (ОШ 3,77;  $p < 0,05$ ) [33]. В нескольких исследованиях обнаружили значимую связь между камнями общего желчного протока и гипотиреозом – как клинически выраженным, так и субклиническим [35, 36], что диктует целесообразность скрининга на дисфункцию щитовидной железы с холедохолитиазом [3].

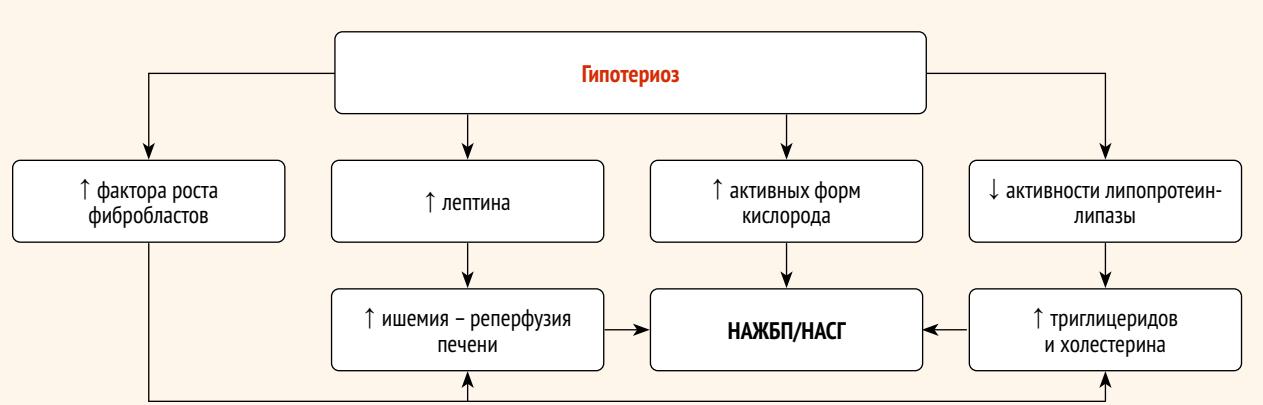
Наконец, важно помнить, что некоторые клинические проявления гипотиреоза и болезней печени могут быть схожими, например: утомляемость, изменения психического статуса, одышка при физической нагрузке, отеки, асцит, а также гипераммониемия [3].

Детальные механизмы гипераммониемии, вызванной гипофункцией щитовидной железы, изучены недостаточно. У мышей гипотиреоз повышает синтез мочевины, усиливая протеолиз и подавляя ее метаболизм. В роли другого фактора можно рассматривать снижение кишечной моторики, обусловленное гипотиреозом. Это может способствовать бактериальному синтезу и избыточному поглощению аммиака, а также снижению активности глутаминсintéтазы [37]. D. Rimar et al. описали случай гипераммониемической комы у пациента с тяжелым гипотиреозом, которая дебютировала после прерывания заместительной терапии и подверглась обратному развитию после восстановления эутиреоидного статуса [38].

Рисунок 1. Патогенетическая связь гипотиреоза и неалкогольной жировой болезни печени  
Figure 1. Pathogenetic relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease



● Рисунок 2. Патогенетические звенья повреждения печени при гипотиреозе  
 ● Figure 2. Components of the pathogenesis of liver injury in hypothyroidism



Микседема и асцит в настоящее время у пациентов с тяжелым гипотиреозом встречаются крайне редко. В качестве основных механизмов рассматривается нарушение проницаемости капилляров и лимфодренажа [39]. Компенсация гипотиреоза всегда приводит к разрешению асцита в относительно короткие сроки, что позволяет дифференцировать его от асцита печеночного генеза. Другим дифференциально-диагностическим признаком может служить ответ на терапию лактулозой, которая будет эффективна при гепатогенном и, напротив, неэффективна при тиреогенном отечно-асцитическом синдроме [3, 39].

Опубликованы результаты 4 метаанализов, посвященных взаимосвязи первичного гипотиреоза и НАЖБП. В первом из них, включающем 14 наблюдательных исследований почти 42 000 человек, V. Jaguvongvanich et al. показали, что НАЖБП не была достоверно связана с субклиническим или манифестным гипотиреозом [40]. Напротив, в последующем метаанализе W. He et al., включающем 13 обсервационных исследований и 37 000 пациентов, первичный субклинический и манифестный гипотиреоз был ассоциирован с повышенным риском НАЖБП независимо от метаболических факторов [41]. Эти результаты были подтверждены метаанализом A. Mantovani et al. 12 кросс-секционных и 3 когортных исследований с 44 140 участниками: как субклинический, так и клинически манифестный гипотиреоз был независимо связан с риском развития НАЖБП. Однако при проведении дополнительного анализа когортных исследований авторы установили, что для субклинического гипотиреоза подобной связи выявлено не было (медианное наблюдение в течение 5 лет) [42]. Наконец, метаанализ, проведенный Z. Guo et al., включивший 26 наблюдательных исследований с 61 548 участниками, подтвердил, что у пациентов с НАЖБП уровень ТТГ был значимо выше, чем у пациентов без НАЖБП, и что неклассифицированный гипотиреоз достоверно связан с повышенной вероятностью развития НАЖБП [43].

Гипотиреоз нередко сопряжен со сниженной чувствительностью клеток к инсулину [3, 44]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что повышенные уровни некоторых адипоцитокинов, таких как лептин, висфатин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1, наряду

с продуктами окислительного стресса, сопровождающего гипотиреоз, могут способствовать формированию инсулинорезистентности [32, 44, 45]. Изменения цитокинового профиля и продуктов перекисного окисления липидов весьма типичны для пациентов как с гипотиреозом [45], так и с НАЖБП [46], представляя собой еще один потенциальный патофизиологический механизм, лежащий в основе ассоциации между этими заболеваниями (рис. 2).

В дополнение к доказанному отрицательному воздействию гипофункции щитовидной железы на печеночный углеводный и липидный обмен и постулату, что субклинический гипотиреоз является достаточным стеатогенным фактором, повышение сывороточного уровня ТТГ само по себе может способствовать развитию НАЖБП посредством стимуляции печеночного липогенеза [27, 32, 44, 45, 47, 48]. Биологическая активность ТТГ опосредована его специфическим взаимодействием с рецептором ТТГ, который экспрессируется не только на мембране фолликулярных клеток щитовидной железы, но и во внериоидных клетках, включая гепатоциты [45]. Повышение уровня ТТГ может непосредственно индуцировать НАЖБП посредством повышения содержания триглицеридов в гепатоцитах [49]. В роли молекулярных механизмов, лежащих в основе печеночного ТТГ-индуцированного стеатогенеза, выступает активация стерол-регулирующего элемента-связывающего белка (SREBP-1c) и рецептора, активируемого пролифератором пероксида (PPAR- $\alpha$ ) [44].

Имеются данные, что заместительная терапия гипотиреоза ведет к снижению не только массы тела, но и сывороточных липидов [50, 51]. На сегодняшний день информации о том, может ли компенсация гипотиреоза повлиять на течение НАЖБП, недостаточно. В небольшом исследовании у 20 пациентов с диабетом 2-го типа и НАЖБП назначение низких доз левотироксина в течение 16 нед. привело к значительному снижению содержания жира в печени согласно данным магнитно-резонансной спектроскопии [52]. В настоящее время продолжается многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2, целью которого служит оценка эффективности и безопасности высокоселективного агониста  $\beta$ -рецептора гормонов щитовидной железы у пациентов с НАЖБП [53].

ентов с доказанной биопсией НАЖБП [42]. Безусловно, это направление представляется весьма перспективным и требует дальнейшей разработки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние патологии ЩЖ на состояние печени известно с позапрошлого века, но по сей день в изучении этой проблемы остается немало белых пятен. Во-первых, не до конца понятны механизмы, которые участвуют в поражении печеночной ткани при гипер- и гипотиреозе. Во-вторых, нет ясности в критериях, по которым могли бы быть выделены группы риска; особое значение это приобретает при тяжелых, жизнеугрожающих состояниях, сопровождающихся печеночной недостаточностью. В-третьих, при гипертиреозе не всегда получается четко дифференцировать поражение печени, обусловленной гиперпродукцией тиреоидных гормонов и гепатотоксическое действие тиреостатических препаратов. Наконец, предстоит выяснить, целесообразно ли выделение гипотиреоидной формы вторичной НАЖБП и можно ли ожидать ее регресса

на фоне нормализации гормонального статуса. Последнему вопросу необходимо уделить особое внимание, поскольку в свете результатов недавних исследований становится ясно, что НАЖБП по своей природе весьма гетерогенна и, следовательно, не подлежит унифицированному подходу в диагностике и лечении. Можно с уверенностью констатировать, что изучение связи патологии ЩЖ и печени весьма актуально как с научной, так и с практической точки зрения. Любому пациенту с нарушением тиреоидного статуса следует провести как минимум развернутый биохимический анализ крови, включающий «печеночные» ферменты и липидный профиль. Напротив, пациенту с патологией печени, особенно неясной этиологии, необходимо определить тиреоидный статус. Безусловно, новые исследования, расшифровывающие интимные патофизиологические связи ЩЖ и печени, позволят не только расширить наши представления о них, но и приблизиться к разработке нестандартных подходов к лечению.

Поступила / Received 20.07.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2021  
Принята в печать / Accepted 30.08.2021

## Список литературы / References

- Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Quart J Med*. 2002;95(9):559–569. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.9.559>.
- Eshraghian A, Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8102–8109. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8102>.
- Piantanida E, Ippoliti S, Gallo D, Masiello P, Cusini C et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):885–899. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01208-6>.
- Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, Ikeda N, Morita S, Kudo T et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. *Thyroid*. 2008;18(3):283–287. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0189>.
- Moustafa A.H., Ali E.M., Mohamed T.M., Abdou H.I. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases. *Eur J Intern Med*. 2009;20(7):703–708. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2009.08.003>.
- Аметов А.С., Рустембекова С.А., Тлиашинова А.М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы. *РМЖ*. 2008;(16):1078–1082. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/endokrinologiya/Elementnyy\\_disbalans\\_pri\\_patologii\\_schitovidnoy\\_ghelezey](https://www.rmj.ru/endokrinologiya/Elementnyy_disbalans_pri_patologii_schitovidnoy_ghelezey).  
Аметов А.С., Рустембекова С.А., Тлиашинова А.М. Elemental imbalance in thyroid pathology. *RMZh = RMJ*. 2008;(16):1078–1082. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Elementnyy\\_disbalans\\_pri\\_patologii\\_schitovidnoy\\_ghelezey](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Elementnyy_disbalans_pri_patologii_schitovidnoy_ghelezey).
- Pucci E, Chiavato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;(24 Suppl):109–112. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801292>.
- Chung G.E., Kim D., Kim W., Yim J., Park M., Kim Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol*. 2012;57:150–156. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.027>.
- Silveira M.G., Mendes F.D., Diehl N.N., Enders F., Lindor K. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2009;29(7):1094–1100. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02003.x>.
- Diallo S, Djiba B, Bassène M.L., Gueye M.N., Thioubou M.A., Fall M.P. et al. An unusual cause of jaundice. *Pan Afr Med J*. 2018;31:72. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.72.16967>.
- Huang M.J., Li K.L., Wei J.S., Wu S.S., Fan K.D., Liaw Y.F. Sequential and bone-biochemical changes in hyperthyroidism: a prospective, controlled study. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(7):1071–1076. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7912472>.
- Zeng B, Yuan L, Chu J, Yang Y, Lin S. Challenges in early identification of causes and treatment of cholestasis in patients with hyperthyroidism: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2019;48(3):300060519891018. <https://doi.org/10.1177/0300060519891018>.
- Ittermann T, Haring R, Wallaschowskij H, Baumeister S, Nauck M, Dörr M, Lerch M. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid*. 2012;22(6):568–574. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0279>.
- Carulli L., Ballestri S., Lonardo A., Lami F., Violà E., Losi L. et al. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-though-normal thyroid stimu-
- lating hormone level and lower cholesterol levels? *Intern Emerg Med*. 2013;8:297–305. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0609-4>.
- Tanaka Y, Uchida T, Yamaguchi H, Kudo Y, Yonekawa T, Nakazato M. Fulminant hepatitis and elevated levels of sIL-2R in thyroid storm. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1):19–0078. <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0078>.
- Tengku Ibrahim T.Z., Thambiah S.C., Samsuddin I.N., Nasuruddin N., Zakaria M. Thyroid storm: Is there a role for thyroid function test? *Malays J Pathol*. 2019;41(3):355–358. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901922>.
- Khelifi D, Nacef I.B., Rojbi I., Mchirgui I., Khiali K. Anicteric cholestasis: a rare hepatic dysfunction caused by hyperthyroidism. *Pan Afr Med J*. 2019;34:215. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.215.19988>.
- Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W., Gunter E., Spencer C., Braverman L. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489–499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>.
- Targher G, Montagnana M, Salvagno G, Moghetti P, Zoppini G, Muggeo M, Lippi G. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients. *Clin Endocrinol*. 2008;68(3):481–484. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03068.x>.
- Laycock M.A., Pascuzzi R.M. The neuromuscular effects of hypothyroidism. *Semin Neurol*. 1991;11(3):288–294. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1041234>.
- Targher G, Tilg H, Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(7):578–588. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00020-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00020-0).
- Tariq R, Axley P, Singal A.K. Extra-hepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease: a review. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(1):81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.07.008>.
- Handzlik-Orlik G, Krysiak R, Kedzierski L, Okopień B. Endocrine abnormalities in liver diseases. *Przegl Lek*. 2016;73(5):324–333. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630140>.
- Bano A, Chaker L, Plompen E.P., Hofman A., Dehghan A., Franco O. et al. Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3204–3211. <https://doi.org/10.1210/jcem.2016-1300>.
- Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Association between thyroid function and non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2011;75(2):240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04016.x>.
- Bril F, Kadiyala S, Sanchez P, Sunny N, Biernacki D, Maximos M. et al. Plasma thyroid hormone concentration is associated with hepatic triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *J Investig Med*. 2016;64(1):63–68. <https://doi.org/10.1136/jim-2015-000019>.
- Sinha R.A., You S.H., Zhou J., Siddique M., Bay B., Zhu X. et al. Thyroid hormone stimulate hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2428–2438. <https://doi.org/10.1172/JCI60580>.
- Fuchs C.D., Claudel T., Trauner M. Role of metabolic lipases and lipolytic metabolites in the pathogenesis of NAFLD. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(11):576–585. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.08.001>.

29. Yu H, Yang Y, Zhang M, Lu H, Zhang J, Wang H, Cianflone K. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Nutr Metab (London)*. 2006;3:13–20. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-3-13>.
30. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Fagà E. et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology*. 2005;42(5):1175–1183. <https://doi.org/10.1002/hep.20896>.
31. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):28–41. <https://doi.org/10.3390/ijms20112841>.
32. Sinha R.A, Bruinstroop E, Singh B.K, Yen P.M. Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists. *Thyroid*. 2019;29(9):1173–1191. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0664>.
33. Völzke H, Robinson D.M., John H. Association between thyroid function and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(35):5530–5534. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i35.5530>.
34. Laukkarinen J, Sand J, Saaristo R, Salmi J, Turjanmaa V, Vehkalahti P, Nordback I. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? *Surgery*. 2003;133(3):288–293. <https://doi.org/10.1067/msy.2003.77>.
35. Inkkinen J, Sand J, Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(34):919–921. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1120848>.
36. Sidduri S, Hannayagari B, Bongi V, Ayyagari M, Venkata S. Prevalence of hypothyroidism in common bile duct stone patients. *Thyroid Res Pract*. 2016;13(2):57–62. <https://doi.org/10.4103/0973-0354.159534>.
37. Thobe N, Pilger P, Jones M.P. Primary hypothyroidism masquerading as hepatic encephalopathy: case report and review of the literature. *Postgrad Med J*. 2000;76:424–426. <https://doi.org/10.1136/pmj.76.897.424>.
38. Rimar D, Kruzel-Davila E, Dori G, Baron E, Bitterman H. Hyperammonemic coma – barking up the wrong tree. *J Gen Intern Med*. 2007;22:549–552. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0131-6>.
39. Khairy R.N., Mullen K.D. Hypothyroidism as a mimic of liver failure in a patient with cirrhosis. *Ann Intern Med*. 2007;146:315–316. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00021>.
40. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J*. 2017;6:208–215. <https://doi.org/10.1159/000454920>.
41. He W, An X, Li L, Shao X, Li Q, Yao Q, Zhang J. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2017;8:335. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00335>.
42. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Mantzoros C, Targher G. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2018;28(10):1270–1284. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0257>.
43. Guo Z, Li M, Han B, Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(11):1153–1162. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.012>.
44. Lonardo A, Ballestri S, Mantovani A, Nascimbeni F, Lugari S, Targher G. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: evidence for a distinct entity? *Dig Liver Dis*. 2019;51(4):462–470. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.014>.
45. Lugari S, Mantovani A, Nascimbeni F., Lonardo A. Hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease-a chance association? *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;41(1). <https://doi.org/10.1515/hmhc-2018-0047>.
46. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):47–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
47. Liu Y, Wang W, Yu X, Qi X. Thyroid function and risk of non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Ann Hepatol*. 2018;17(5):779–788. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.3136>.
48. Lin T.Y, Shekar A.O, Li N, Yeh M, Saab S, Wilson M., Leung A. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(5):755–759. <https://doi.org/10.1111/cen.13312>.
49. Yan F, Wang Q, Lu M, Chen W, Song Y, Jing F. et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity. *J Hepatol*. 2014;61:1358–1364. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.037>.
50. Zhang J, Sun H, Chen L, Zheng J, Hu X, Wang S, Chen T. Relationship between serum TSH level with obesity and NAFLD in euthyroid subjects. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2012;32:47–52. <https://doi.org/10.1007/s11596-012-0008-8>.
51. Chaker L, Bianco A.C., Jonklaas J, Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550–1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1).
52. Bruinstroop E, Dalan R, Yang C, Bee Y, Chandran K, Cho L. et al. Low dose levothyroxine reduces intrahepatic lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2698–2706. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00475>.

### Информация об авторах:

**Буеверов Алексей Олегович**, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимира, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; bcl72@yandex.ru

**Богомолов Павел Олегович**, к.м.н., научный руководитель отделения гепатологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимира, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; hepatology@monikiweb.ru

**Нечаяева Ольга Анатольевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимира, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; olga1185@yandex.ru

**Зилов Алексей Вадимович**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; avzilov@hotmail.ru

### Information about the authors:

**Alexey O. Bueverov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Lead Researcher, Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsy, Evidence-Based Medicine Support and Development Fund; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; bcl72@yandex.ru

**Pavel O. Bogomolov**, Cand. Sci. (Med.), Scientific Director of the Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsy, Evidence-Based Medicine Support and Development Fund; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; hepatology@monikiweb.ru

**Olga A. Nechayeva**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Department of Endocrinology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsy, Evidence-Based Medicine Support and Development Fund; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; olga1185@yandex.ru

**Alexey V. Zilov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Endocrinology No. 1, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; avzilov@hotmail.ru

# Постхолецистэктомный синдром, динамика представлений, диагностика, лечение

О.Н. Минушкин, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, [oleg.minushkin@bk.ru](mailto:oleg.minushkin@bk.ru)

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

## Резюме

В статье представлен обзор данных о постхолецистэктомном синдроме. Весь период изучения этого частого осложнения (до 40%) можно разделить на два периода: хирургический и терапевтический.

Хирургические осложнения холецистэктомии составляли 10% и изучались хирургами. Это изучение привело к коррекции оперативного лечения, сформулировало программу обследования и свело хирургические осложнения к минимуму.

Вторую часть осложнений составляют функциональные расстройства сфинктера Одди, которые на сегодняшний день являются ведущими и, судя по всему, таковыми остаются.

В статье даны представления о постхолецистэктомном синдроме как о динамическом расстройстве сфинктера Одди, приведено последнее определение постхолецистэктомного синдрома, данное IV Римским консенсусом, предложен алгоритм диагностики и лечения. В качестве клинической иллюстрации представлены собственные данные диагностики и лечения 60 больных постхолецистэктомным синдромом, которые подтвердили точку зрения, предложенную международным гастроэнтерологическим сообществом. Выделены два варианта постхолецистэктомного синдрома: с преобладанием спазма сфинктера Одди и с преобладанием гипотонии сфинктера Одди. Препаратором выбора при спастическом варианте является селективный спазмолитик гимекромон, при этом доза имеет значение. При гипотоническом варианте постхолецистэктомного синдрома следует использовать регуляторы моторики, повышающие тонус СО. Терапия должна быть пошаговой с оценкой эффекта и коррекцией следующего шага лечения. Этот вариант лечения больных с постхолецистэктомным синдромом на сегодняшний день является ведущим.

Рассмотрены особенности лечения, связанные с развивающимся синдромом избыточного бактериального роста и хронической билиарной недостаточностью, которые требуют постоянного контроля (диагностики) и перманентного лечения.

**Ключевые слова:** постхолецистэктомный синдром, сфинктер Одди, диагностика, лечение, классификация, гимекромон

**Для цитирования:** Минушкин О.Н. Постхолецистэктомный синдром, динамика представлений, диагностика, лечение.

*Медицинский совет. 2021;(15):97–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-97-103>.*

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

# Postcholecystectomy syndrome, dynamics of ideas, diagnostics, treatment

Олег Н. Минушкин, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, [oleg.minushkin@bk.ru](mailto:oleg.minushkin@bk.ru)

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St, Moscow, 121359, Russia

## Abstract

This article provides an overview of the data on postcholecystectomy syndrome (PCES). The entire period of study of this frequent complication (up to 40%) can be divided into 2 periods: surgical and therapeutic.

Surgical complications of cholecystectomy accounted for 10% and were studied by surgeons. This study led to the correction of surgical treatment, formulated the examination program and reduced and minimized surgical complications.

The second part of the complications is made up of functional disorders of the sphincter of Oddi, which today are the leading ones and, apparently, remain so.

The article gives an idea of PCES as a dynamic disorder of the sphincter of Oddi, gives the last definition of PCES given by the IV Roman Consensus, suggests an algorithm for diagnosis and treatment. As a clinical illustration, the authors present their own data on the diagnosis and treatment of 60 patients with PCES, which confirmed the point of view proposed by the international gastroenterological community. The authors separated two types of postcholecystectomy syndrome: one with a predominance of sphincter of Oddi (SO) spasm and another with a predominance of sphincter of Oddi hypotension. The drug of choice in the spastic type is the selective antispasmodic hymecromone, in which case a dose is of the essence. In case of a hypotonic type of postcholecystectomy syndrome, motor regulators to increase the SO tone should be used. The therapy should be stepwise with an assessment of the effect and correction of the next step of treatment. This treatment option for patients with postcholecystectomy syndrome we see today as the leading one.

The features of treatment associated with the developing syndrome of bacterial overgrowth (SIBO) and chronic biliary insufficiency (CBI), which require constant monitoring (diagnosis) and permanent treatment, are considered.

**Keywords:** postcholecystectomy syndrome, sphincter of Oddi, diagnosis, treatment, classification, hymecromone

**For citation:** Minushkin O.N. Postcholecystectomy syndrome, dynamics of ideas, diagnostics, treatment. *Meditinskij sovet = Medical Council. 2021;(15):97–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-97-103>.*

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

## ВВЕДЕНИЕ

Первая холецистэктомия была проведена немецким хирургом Лангенбухом (C. Langebuch) в 1882 г. Уже вскоре стало понятно, что избавление больного от желчного пузыря далеко не всегда избавляет от боли, и в 1926 г. [1] французский хирург Ги Малли в связи с продолжающимися болями или возникновением новых предложил термин «постхолецистэктомный синдром» (ПХЭС), который сначала связывали с хирургическими погрешностями (хирургическая травма, оставление длинной культи пузырного протока, забытые камни и др.). Это привлекло внимание хирургов, и вскоре было установлено, что 10% больных требовали повторных операций. Последовало изменение показаний и техники самой операции, что не могло не привести к успеху, но и к пониманию, что большая часть послеоперационных расстройств связана с функциональными издержками, рассмотрение которых представлено во многих публикациях и обобщено в материалах Совета экспертов 2015 г. [2], проходившего под председательством профессора О.Н. Минушкина. Там же были представлены статистические данные, которые показали [3], что улучшение после холецистэктомии наступает у 46,7% оперированных, у 25% больных боли сохраняются, а у 28% – фиксируются новые. Если говорить о статистических данных, то мало что изменилось: сохранилась частота развития ПХЭС (до 40% оперированных), существенно увеличилось количество операций. Так, если до 2017 г. в РФ проводилось 340 000 холецистэктомий, то последние 2 года, в 2019–2020 гг., проводится 500 000. Это дает основание считать, что проблема не только сохраняет свою актуальность, но и стала более значимой для практического здравоохранения.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Определение является результирующей компонентой, характеризующей взгляд на то или иное явление с позиции времени и его научных возможностей. Так, ПХЭС Римским консенсусом II, 1999 г., получил следующее определение: «ПХЭС характеризуется дисфункцией сфинктера Одди (СО), обусловленной нарушениями его сократительной функции, затрудняющими нормальный отток желчи в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий». Римский консенсус III в 2006 г. подтвердил это определение, а Римский консенсус IV в 2016 г. [4] изменил определение, охарактеризовав ПХЭС как дисфункцию СО, обусловленную нарушением его сокращений, формирующими боль. Это определение привело к тому, что отказались от различных вариантов ПХЭС, и было положено начало более тщательного изучения факторов риска, провоцирующих дисфункцию СО.

## КАКИЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА УЧАСТВУЮТ В ФОРМИРОВАНИИ ПХЭС?

Необходимым условием движения желчи по желчным путям является наличие СО и желчного пузыря. При отсутствии желчного пузыря (холецистэктомия) процесс регуля-

ции и саморегуляции образования и движения желчи нарушается. Основным регулятором становится СО, который в этих условиях проявляет постоянную готовность к дисфункции, потому что его работа в значительной мере начинает зависеть от градиента давления, формируемого синтезом желчи, протоковой состоятельностью, дуоденальным и кишечным давлением. В клиническом плане дисфункция СО представлена либо низким, либо высоким тонусом. При низком тонусе развивается хроническая билиарная недостаточность, при высоком – боли постоянного или приступообразного характера. В разные периоды времени и при преобладании тех или иных факторов риска развития дисфункции преобладают те или иные формы дискинезий. Установить, какие факторы риска действуют в момент обследования, и является задачей клиники.

### Факторами риска формирования ПХЭС являются:

- дуоденальная гипертензия;
- синдром избыточного бактериального роста (СИБР), который формирует гипертензию верхних отделов тонкой кишки, и дуоденальную в т. ч.;
- несостоятельность СО, которая является причиной развития хронической билиарной недостаточности с расстройством метаболизма жиров и формированием толстокишечной гипертензии и гиперперистальтики;
- дуоденогастральный рефлюкс с рефлюкс-эзофагитом;
- спазм СО, ведущий к протоковой гипертензии и нарушению синтеза желчи в первую очередь.

Заключая этот раздел, следует признать, что основным патогенетическим компонентом, формирующим ПХЭС, является расстройство моторики желудочно-кишечного тракта в целом и билиарной системы в частности. Наряду с этим, второй составляющей является тонус СО, формирующий клинику и являющийся «мишенью», на которую должна быть направлена терапия.

Первые годы «терапевтического» периода изучения ПХЭС были направлены на то, чтобы установить варианты ПХЭС, которых было сформировано шесть [2]. Однако это не привело к заметным успехам фармакотерапии ПХЭС. Итоги этого периода были подведены на Совете экспертов [2], на сессии по применению Одестона (гимекромона) в клинической практике и Международном образовательном эндоскопическом видеофоруме в Сочи<sup>1</sup>.

Представленные выше данные явились основанием к более тщательному изучению факторов виска развития ПХЭС и клинической картины, которая составляет основу диагностики.

Наиболее полно обзор клинических вариантов билиарной дисфункции представлен и опубликован в 2015 г. [5]. Несмотря на то что клинические формы касаются всей билиарной системы, СО является центральным образованием, участвующим в формировании клинической картины. Так, для ПХЭС наиболее частыми являются следующие клинические варианты («маски»):

- «маска» вегетативной дисфункции, включающая головокружение, головную боль (мигренеподобную), обмо-

<sup>1</sup> Минушкин О.Н. Функциональные гастроинтестинальные расстройства (Рим IV, Маастрихт V). В: Международный образовательный эндоскопический видеофорум. Сочи, 5–6 октября 2017 г.

рочные состояния, повышенную приступообразную потливость, демпинг-подобный синдром (без резекции желудка);

- «маска» правостороннего (ирритативного) вегетативного синдрома; клинически – это комплекс болевых ощущений, возникающий рефлекторно вследствие сохранившихся и наработанных временем связей. Мы обозначили его как «холецистоподобный вариант ПХЭС»;
- синдром («маска») приступообразной одышки; ПХЭС демонстрирует ее в связи со спазмом СО;
- «диспепсическая маска» – симптомокомплекс желудочной и кишечной диспепсии, развивающийся (усиливающийся) после холецистэктомии. Патогенез его связан с некомпенсированными потерями желчных кислот, расстройством моторики кишечника, рефлюкс-гастритом (желудочная диспепсия);
- «панкреатическая маска» – дуоденальная и кишечная гипертензии (в т. ч. и в связи с развитием СИБР) приводят к забросу желчи (содержимого дуоденум) в протоки поджелудочной железы; протоковая гипертензия в сочетании с активацией панкреатических ферментов – к панкреатиту;
- вариант («маска») панкреатической недостаточности, развитие которой формируется ранней активацией ферментов, снижением их синтеза и расстройством моторики. Последовательность событий не столь важна, важен эффект панкреатических ферментов по купированию симптомокомплекса;
- желтушный вариант (иктеричная маска) развивается у 1/3 больных при стойком спазме сфинктера Одди [5].

## ДИАГНОСТИКА ПХЭС ВКЛЮЧАЕТ:

- a) анализ анамнестических данных:
  - продолжительность дооперационного периода, его течение, частоту «желчных» колик и их купирование;
  - «лекарственный анамнез»: какая терапия использовалась, дозы фармпрепаратов, продолжительность лечения; профилактическое лечение: чем, как долго и часто.
- b) клинический вариант («маска») ПХЭС. Так как диагностика всегда осуществляется методом дифференциальной диагностики, то клинический вариант ПХЭС определяет, какие нозологические формы (схожие) будут включены в сравниваемые клинические нозологии.
- b) лабораторно-инструментальные исследования:
  - лабораторные – общий анализ крови, мочи, биохимические исследования в динамике – билирубин, холестерин, белки и белковые фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТ, СРБ, фибриноген;
  - ультразвуковые методы исследования: трансабдоминальная ультрасонография, УЗИ с оценкой функционального состояния СО, эндоскопическая ультрасонография. Изучается исходная позиция и динамика с оценкой эффективности проводимой терапии.
- ЭГДС с прицельным осмотром Фатерова соска для исключения или установления опухолей, органических стеноzов, околофатеральных дивертикулов;
- рентгеновское исследование желудка и 12-перстной кишки;
- динамическая холесцинтиграфия с  $T_{\text{c}}^{99m}$ ;
- водородный тест для установления СИБР и в динамике – для оценки эффективности лечения;
- ХБН (степень выраженности);

- оценка кишечного транзита (в динамике);
- общая оценка стула и его характеристик.

## Комментарии к методам исследования.

1. Согласно рекомендациям Римского консенсуса IV, при изучении (исследовании) функциональной патологии методы исследования и их осложнения не должны использоваться в диагностике. Это касается в первую очередь восходящей панкреатохолангиографии (РПХ). Оценка функционального состояния СО у больных после холецистэктомии осуществляется пробой с сорбитом (25 г на 100 мл воды). Исходно с помощью УЗИ осуществляется поиск холедоха и измерение его диаметра. Затем больной выпивает раствор сорбита и через 30 и 60 мин оценивается динамика диаметра холедоха.
2. Трактовка результатов: а) прогрессивное расширение общего желчного протока свидетельствует о стойком спазме СО; б) сохраняющийся исходный диаметр или нестойкое расширение с возвратом к исходному в течение 1 ч – свидетельство нормального тонуса СО; в) уменьшение исходного диаметра, сохраняющегося в течение 1 ч, – свидетельство гипотонии СО.
3. Определение степени тяжести билиарной недостаточности.

Так как проведение дуоденального зондирования после холецистэктомии связано с большими техническими трудностями, можно в этой трактовке опираться на клинические проявления, представленные в *табл. 1*, которые позволяют определить степень тяжести билиарной недостаточности, дозу дефицита желчных кислот и компенсирующую дозу урсодезоксихолевой кислоты [6].

Перечисленные методы исследования, их диагностические возможности определения ПХЭС, данные в рекомендациях Римского консенсуса IV (дисфункция СО, обусловленная нарушением его сокращений (формирующими боль), позволили пересмотреть алгоритм обследования больных с билиарной болью после холецистэктомии [7] (*рис.*).

## ЛЕЧЕНИЕ ПХЭС:

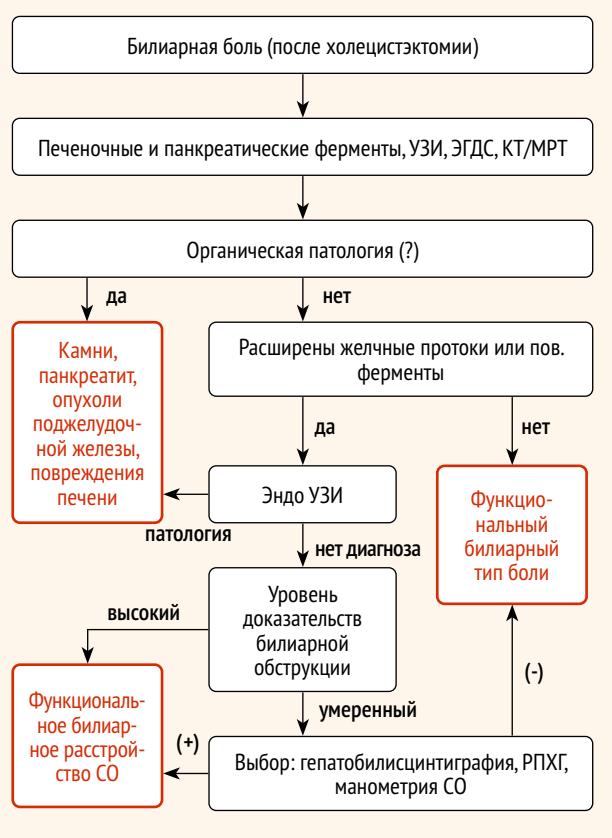
### 1. Общие принципы:

■ диетические и режимные мероприятия в зависимости от сроков после операции (диета раннего послеоперационного периода: 5–6-разовое питание, ограничение жиров с целью снижения функциональной активности печени по синтезу желчи; шлаковые продукты должны быть термически обработаны; диета периода функциональной адаптации сохраняет дробность, а в фазу обострения – возврат к термической, механической обработке пищи и некоторым химическим ограничениям). В этом же периоде при фиксации ХБН – восполнение или стимуляция синтеза желчных кислот.

### 2. Фармакотерапия (ФТ):

■ основной задачей ФТ является восстановление функциональной активности СО, восстановление давления в 12-перстной кише и внутрибрюшного давления (от чего зависит восстановление градиента давления и пассажа желчи по билиарным путям и кишечнику в целом);

- **Рисунок.** Алгоритм обследования больных с ПХЭС  
 ● **Figure.** Algorithm for examining patients with PCES



Комментарий к алгоритму обследования: РПХГ проводится только в случаях, когда использованные методы не позволяют поставить диагноз. В последних рекомендациях Римского консенсуса IV, 2016 г., для билиарных расстройств СО сохранены характеристики (билиарный и панкреатический типы дисфункции). Билиарный тип развивается у больных со стойким спазмом СО и повышением в крови уровня печеночных ферментов АСТ, АЛТ, ШФ, ГГТ, причем фиксируется это повышение, если исследование проведено во время приступа. В межприступный период эти показатели нормальны. При панкреатическом типе дисфункции СО, сопровождаемой клиникой панкреатита, может быть зафиксировано повышение уровня амилазы и липазы (скорее амилазы, т. к. липаза повышается через 72 ч после приступа). Обследование больного завершается формулировкой диагноза, примеры: Постхолецистэктомический синдром (холецистэктомия (год); дисфункция СО с преобладанием спазма; хроническая билиарная недостаточность – степень выраженности). Постхолецистэктомический синдром (холецистэктомия, год); дисфункция СО с преобладанием гипотонии; дуоденогастростаз; СИБР; хроническая билиарная недостаточность (ХБН) I ст. Постхолецистэктомический синдром (холецистэктомия, год); дисфункция СО с преобладанием спазма; ХБН I ст.; дисфункция кишечника с преобладанием гиперкинезии; СИБР. Диагноз, кроме основной патологии ПХЭС, должен включать максимально полную расшифровку, которая определит наиболее адекватное лечение. При этом нужно помнить, что основными составляющими, согласно принятой классификации, являются билиарная боль и дисфункция СО.

- **Таблица 1.** Клиническая характеристика степеней тяжести билиарной недостаточности [6]  
 ● **Table 1.** Clinical characteristics of the biliary insufficiency severity levels [6]

Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах 0,6–1,2 ммоль/ч	Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах 0,1–0,5 ммоль/ч	Развивается при суммарном дебите холевой кислоты менее 0,1 ммоль/ч
<ul style="list-style-type: none"> <li>Небольшие боли, дискомфорт, чувство тяжести в правом подреберье и эпигастральной области</li> <li>Ухудшение аппетита, легкое похудение, непереносимость жирной пищи</li> <li>Хронические запоры, пневматоз кишечника</li> <li>Незначительно выраженная гемералопия</li> <li>В сыворотке крови снижено содержание жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К и группы В</li> <li>Периодическая стеаторея</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Боли и чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье носят постоянный, выраженный характер</li> <li>Выраженная слабость. Быстрая утомляемость. Астения</li> <li>Выраженное снижение аппетита. Похудение. Непереносимость жирной пищи</li> <li>Хронические запоры (стул 1 раз в 3–4 дня), выраженный метеоризм</li> <li>Появляются клинические симптомы гиповитаминоза жирорастворимых витаминов и витаминов группы В. Гемералопия</li> <li>Постоянная стеаторея</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вся симптоматика носит крайне выраженный характер</li> <li>Выраженные нарушения гомеостаза. Угнетение жизненно важных функций</li> <li>Выраженные признаки авитаминоза. Изменения костной ткани. Ахолические кровотечения</li> <li>Встречается при длительном частичном или полном истечении желчи наружу при желчных свищах и отсутствии заместительной терапии. У больных с декомпенсированными циррозами печени и тяжело протекающих гепатитах с резко выраженной активностью</li> </ul>

ФТ включает препараты, регуляторы функциональной активности СО – это основная «базисная» терапия. В качестве симптоматической терапии в каждой конкретной ситуации могут использоваться:

- печеночные протекторы (при билиарной форме дисфункции СО);
- ферментные препараты – при панкреатической форме дисфункции СО;
- препараты урсодезоксихолевой кислоты (при ХБН как восполнители дефицита желчных кислот);
- регуляторы вегетативной дисфункции (при вегетативных «масках» клинической картины);
- при «диспепсических масках» – желудочно-кишечных – регуляторы моторики с локальной тропностью препаратов.

Лечение должно носить пошаговый характер с оценкой эффективности и коррекцией каждого следующего шага лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Характеристика больных

Для настоящего анализа было отобрано 60 больных с ПХЭС в возрасте от 38 до 70 лет, средний возраст – 52 года), женщин – 43, мужчин – 17; сроки проведения холецистэктомии от 2 до 30 лет. Развитие ПХЭС фиксировалось чаще в первые 5 лет. Основным клиническим проявлением явилась боль (приступообразная либо длительная, разной интенсивности). Уточнение анамнеза показало, что в разные периоды болезни и под влиянием разных факторов боли могут изменить свой характер. Из других проявлений наиболее часто фиксировались признаки вегетативной нестабильности и диспепсии (желудочной и кишечной).

### Исходные данные обследования:

- у 38 больных (60,1%) при пробе с сорбитом фиксировалось прогрессивное расширение ОЖП, свидетельствующее о спазме СО;
- у 22 больных (36,9%) в течение 1 ч фиксировалось уменьшение исходного диаметра ОЖП, свидетельствующее о его гипотонии;
- у всех больных на основании клинических эквивалентов (табл. 1) фиксировались признаки ХБН, преимущественно легкой степени.

Билиарный или панкреатический типы дисфункции СО существенного влияния на выбор базисного фармпрепарата не оказывали. В случаях панкреатического типа дисфункции и недостаточном эффекте исходной терапии использовали блокаторы желудочной секреции и ферментные препараты.

Выбор базисного фармпрепарата осуществлялся на основании формы ПХЭС (т. е. характера дисфункции СО). Мы руководствовались данными табл. 2 [8, 9]. Это важно, потому что основным требованием к выбору препарата является селективность.

Наш выбор остановился на гимекромоне (Одестон), основная зона действия которого – желчные пути и СО, а базисным препаратом он оказался потому, что спазм СО фиксировался у 60% больных.

#### Характеристика препарата Одестон (гимекромон):

- клинико-фармакологическая группа – препарат с желчегонным и спазмолитическим действием;
- выпускается в таблетках по 200 и 400 мг; суточная доза 600–1200 мг;
- детям можно использовать с 7 лет.

#### Фармакологические эффекты:

1. Спазмолитик селективный – желчные пути, СО.
2. Желчегонный эффект:
  - стимулирует холекинез (желчные пути);
  - пролонгирует открытие СО и увеличивает поступление желчи в тонкую кишку – стимулирует холерез.
3. Профилактизирует камнеобразование.
4. При легких формах ХБН может быть рассмотрен с позиции восполнения желчных кислот (легкая степень, ранние стадии) [7, 10].

Особые указания: морфин, стимулирующий спазм СО, ослабляет действие гимекромона.

Из других препаратов в исследовании использовались:

- препараты УДХК (эксхол – табл. 500 мг, делящиеся пополам);
- прокинетики, регуляторы моторики ЖКТ (тримедат, итомед – табл. 50 мг, 150 мг в день);
- препараты – регуляторы вегетативной дисфункции, используемые в гастроэнтерологической практике: ганатон, итомед и др., работающие через рецепторы ВНС;

● **Таблица 2.** Препараты, влияющие на функциональную активность ЖКТ

● **Table 2.** Drugs acting on the functional activity of the gastrointestinal tract

	Но-шпа	Папаверин	Гиосцин	Мебеверин	Пинаверия бромид	Отилония бромид	Гимекромон	Тримебутин
Желудок	+++	+	++	-	+	+	-	++
Желчевыводящие пути	+++	+	++	++	++	++	++	++
Сфинктер Одди	+++	+	++	+	++	+	++++	++
Кишечник	+++	++	+	+++	++	++	-	+++
Мочевыводящие пути	+++	+	+/-	-	+/-	+/-	-	-
Матка	++	+	-	-	-	-	-	-
Сосуды	+	++	-	-	-	-	-	-

- невссасывающиеся антибактериальные препараты для лечения СИБР (альфа-нормикс, бисептол);
- блокаторы желудочной секреции;
- ферментные препараты.

Исследование было протокольным, вариант пошаговой терапии (с оценкой эффекта и коррекцией, каждый шаг лечения – 1 нед.).

Все больные были разделены на 2 группы:

1-я группа – 38 больных со спастической дисфункцией СО, 2-я – 22 больных с гипотонией СО.

#### Результаты лечения:

Больные 1-й группы (спастический вариант дисфункции СО) получали лечение Одестоном ( первую и вторую недели в суточной дозе 600 мг; затем, если эффект оценивался как недостаточный, дозу постепенно увеличивали до 1200 мг в сутки).

За первые две недели лечения боли купированы у 50% больных, им была сохранена исходная доза Одестона. У остальных больных (50%) доза постепенно увеличивалась (2-й шаг). К концу четвертой недели боли купированы у 89,2% пациентов, у 4 (10,8%) боли слегка уменьшились. У больных с купированными болями диаметр холедоха уменьшился с 11–12 мм до 6 мм; у больных с малым эффектом сохранялся прежний размер. Этим больным (4 человека) проведена ЭРХГ, установлен органический стеноз и проведена папилло-сфинктеротомия с эффектом. Симптомы желудочной и кишечной диспепсии были купированы в течение 7–10 дней.

У больных 2-й группы (гипотония СО) наблюдались ноющие боли, часто постоянные, нередко клиника была представлена «вегетативными масками» и панкреатическим вариантом дисфункции БС. В качестве препарата выбора был использован Итомед, механизм действия которого – блокада  $D_2$ -рецепторов и холинэстеразы. Суточная доза 150 мг (50 мг 3 раза). Первый шаг – 2 нед.: боли уменьшились незначительно, к терапии был добавлен Урсосан (500–750 мг в сут.), доза зависела от степени ХБН. Трое больных с панкреатическим вариантом дисфункции получали Креон в суточной дозе 100 тыс. ед. и Омез 20 мг/сут. Боли полностью купированы к концу 3-й нед. лечения, стул нормализовался к 15-му дню,

к этому времени купирован метеоризм. Диаметр холедоха уменьшился до 6–8 мм к концу второго «шага» лечения – 4 нед.

*Особый раздел лечения – СИБР→ПХЭС и патология верхних отделов ЖКТ.*

Особенностью больных, страдающих патологией верхних отделов ЖКТ и ПХЭС, является развитие СИБР (верхняя половина тонкой кишки). Одним из факторов его возникновения является функциональная нестабильность (в связи с атрофией слизистой желудка) или использование блокаторов желудочной секреции: для желудка [11], для поджелудочной железы [12], при использовании блокаторов желудочной секреции у больных язвенной болезнью [13]; ПХЭС и большие потери желчных кислот, ведущие к развитию ХБН и нарушению пищеварения жиров (представленные в настоящем сообщении).

Говоря о динамике СИБР, следует отметить, что восполнение дефицита фактора развития (панкреатические ферменты, желчные кислоты, восстановление желудочной секреции) ведет к купированию СИБР у 50–63% больных. Остальные больные подлежат санации (невос吸取ающиеся антибиотики – альфа-нормикс). Причем нужно добиваться санации СИБР, т. к. его наличие ведет к обострению, прогрессированию основной патологии и пролонгирует клинические проявления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации Римского консенсуса IV в 2016 г. дали новое определение постхолецистэктомного синдрома: «ПХЭС характеризуется дисфункцией СО, формирующей боль». На сегодняшний день следует согласиться с этим определением и принять его, т. к. задача клинической медицины заключается в максимальном упрощении клинической ситуации, облегчающей диагностику и лечение.

Это дает нам право выделить два варианта ПХЭС: 1) с преобладанием спазма СО и 2) с преобладанием гипотонии СО. Так как рекомендации Римского консенсуса IV призывают использовать методы исследования, не усугубляющие функциональную патологию, то основным диагностическим приемом является проба с сорбитом, описанная в настоящей статье. РПХГ может быть использована в случаях неуспеха лечения. Диагностика ПХЭС показывает, что спастический вариант имеется у 60% больных, 40% больных демонстрируют гипотонию СО. Препаратором выбора при спастическом варианте является Одестон (селективный спазмолитик), при этом доза Одестона имеет значение, для развития полного терапевтического эффекта пациентам со спазмом сфинктера Одди рекомендовано назначать Одестон в суточной дозе 1200 мг. В такой клинической ситуации удобнее использовать новую форму Одестона – Одестон Форте (400 мг гимекромона в одной таблетке), которая недавно появилась в России. Наличие двух вариантов доз препарата обеспечивает подбор эффективной дозы.

При гипотоническом варианте ПХЭС следует использовать прокинетики, повышающие тонус СО. Терапия должна быть пошаговой (ступенчатой) с оценкой эффекта и коррекцией следующего шага лечения.

Особенностью больных с ПХЭС является развитие СИБР, который усугубляет клинические проявления, ведет к прогрессированию болезни и должен быть санкционирован.

Второй особенностью больных с ПХЭС является развитие хронической билиарной недостаточности, которая должна быть восполнена (перманентно).

Лечение (поддерживающее в т. ч.) должно быть постоянным, а способ наблюдения – диспансерным, т. к. желчного пузыря уже нет, а факторы, ведущие к обострению ПХЭС, всегда есть, и наша задача заключается в том, чтобы свести их к минимуму.

Поступила / Received 11.08.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2021  
Принята в печать / Accepted 31.08.2021

## Список литературы

1. Mally-Guy P, Kestels P. *Syndrome after cholecystectomy*. 1973. 140 р.
  2. Минушкин О.Н. Современные представления о постхолецистэктомном синдроме в свете рекомендаций Римского консенсуса II-III. *Медицинский совет*. 2015;(13):70–75. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-predstavleniya-o-posthoholecstektomnom-sindrome-v-svete-rekomendatsiy-rimskogo-konsensusa-ii-iii/viewer>.
  3. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди. *Ліки України*. 2011;(2):100–106.
  4. Duossman D.A., Hasler W.L. Rom IV – Functional GI Disorders: Disorders of gut-Brain International. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
  5. Казюлин А.Н. Маски билиарной дисфункции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(2):1–7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22912245>.
  6. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. *Билиарная недостаточность*. М.: Адамантъ; 2008. 232 с.
  7. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта. *РМЖ*. 2010;(5):277. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/ Diagnostika\\_i\\_lechenie\\_funktionalnyh\\_rasstroystv\\_biliarnogo\\_trakta/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/ Diagnostika_i_lechenie_funktionalnyh_rasstroystv_biliarnogo_trakta/).
  8. Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013;(1):11–14. Режим доступа: [https://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP\\_1\\_2013\\_P1-11-14.pdf](https://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP_1_2013_P1-11-14.pdf).
  9. Минушкин О.Н. *Применение препарата Одестон (Нутескромон) в клинической практике*. М.: Адамантъ; 2014. 79 с.
  10. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Карапаев С.Д., Бунтин С.Е. и др. *Биокоррекция билиарной недостаточности у больных при заболеваниях органов пищеварения*. М.; 2014. 24 с. Режим доступа: <http://www.medminiprom.ru/images/%D0%91%D0%88%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D1%8F%20%D0%B1%D0%8B%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%BE%D0%9B%D0%BD%D0%BD%D0%84%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BD%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%88.pdf>.
  11. Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: некоторые аспекты клиники, диагностики. *Кремлевская медицина*. 2013;(4):91–95. <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/23/22>.
  12. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Шапошникова О.Ф., Евсиков А.Е. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с хроническим панкреатитом. *Медицинский алфавит*. 2017;(9):5–7. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/99>.
  13. Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Топчий Т.Б., Львова Н.В. СИБР и изъянная болезнь: эпидемиология, патогенез, влияние на клинические проявления и лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2017;(15):56–60. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/viewFile/2065/2046>.

## References

1. Mally-Guy P, Kestels P. *Syndrome after cholecystectomy*. 1973. 140 p.
2. Minushkin O.N. Modern concepts of postcholecystectomy syndrome in the light of the recommendations of the Roman Concensus II–III. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(13):70–75. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoye-predstavleniya-o-postcholeystektomnom-syndrome-v-svete-rekomendatsiy-rimskogo-konsensusa-ii-iii/viewer>.
3. Zvyaginceva T.D., Shargorod I.I. Postcholecystectomy syndrome: dysfunction of the phincter of Oddi. *Liki ukrainy = Faces of Ukraine*. 2011;(2): 100–106. (In Russ.)
4. Duosman D.A., Hasier W.L. Rom IV – Functional GI Disorders: Disorders of gut-Brain International. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
5. Kazyulin A.N. Masks of functional disorders of the biliary tract. *Ekperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(2):1–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22912245>.
6. Maksimov V.A., Chernyshev A.L., Tarasov K.M., Neronov V.A. *Biliary insufficiency*. Moscow: Adamant; 2008, 232 p. (In Russ.)
7. Minushkin O.N., Maslovskij L.V. Diagnostics and treatment of functional disorders of the biliary tract. *RMZh = RMI*. 2010;(5):277. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Diagnostika\\_i\\_lechenie\\_funkcionalnyh\\_rasstroystv\\_biliarnogo\\_trakta/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Diagnostika_i_lechenie_funkcionalnyh_rasstroystv_biliarnogo_trakta/).
8. Minushkin O.N. Biliary dysfunction, antispasmodic choice. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2013;(1):11–14. (In Russ.) Available at: [https://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP\\_1\\_2013\\_P1-11-14.pdf](https://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP_1_2013_P1-11-14.pdf).
9. Minushkin O.N. *The use of the drug Odeston (Hymecromon) in clinical practice*. Moscow: Adamant; 2014. 79 p. (In Russ.)
10. Maksimov V.A., Chernyshev A.L., Tarasov K.M., Karataev S.D., Buntin S.E. et al. *Biocorrection of biliary insufficiency in patients with digestive diseases*. Moscow; 2014. 24 p. (In Russ.) Available at: <http://www.medminiprom.ru/images/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D1%80%D1%80%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%BE%D0%B9%20%D0%BD%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BD%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%88.pdf>.
11. Loginov V.A., Minushkin O.N. Bacterial overgrowth syndrome: some aspects of the clinic, diagnosis. *Kremlevskaya medicina = Kremlin Medicine Journal*. 2013;(4):91–95. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/23/22>.
12. Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Topchiy T.B., Shaposhnikova O.F., Esvikov A.E. Prevalence of syndrome of excessive bacterial growth in small intestine in patients with chronic pancreatitis. *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet*. 2017;1(9):5–7. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/99>.
13. Minushkin O.N., Skibina Y.S., Topchiy T.B., Lvova N.V. SBBOS and peptic ulcer disease: epidemiology, pathogenesis, influence on clinical manifestations and therapeutic approaches. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):56–60. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/viewFile/2065/2046>.

## Информация об авторе:

**Минушкин Олег Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; [oleg.minushkin@bk.ru](mailto:oleg.minushkin@bk.ru)

## Information about the author:

**Oleg N. Minushkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; [oleg.minushkin@bk.ru](mailto:oleg.minushkin@bk.ru)

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-104-108>

Краткое сообщение / Short report

## Печеночная энцефалопатия: вопросы, актуальные для клинической практики

**М.В. Маевская**, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, [mvmaevskaya@me.com](mailto:mvmaevskaya@me.com)

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

### Резюме

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) остается одним из наиболее серьезных осложнений цирроза печени. Разнообразие ее клинических проявлений создает определенные сложности в оптимальной диагностике прямо у постели больного и выборе терапии. В обзоре представлены новые знания и положения последних лет по вопросу клинической работы с пациентами, страдающими ПЭ на фоне цирроза печени. В клинической практике у пациентов с подозрением на явную, клинически выраженную ПЭ нормальная концентрация аммиака может быть использована для исключения данного диагноза. Напротив, высокая концентрация аммиака в отсутствие клинических признаков ПЭ не должна служить критерием данного диагноза и руководством для назначения лечения. Отдельный вопрос для обсуждения – скрытая ПЭ. Самый простой и доступный тест для скрининга скрытой ПЭ и оценки эффективности терапии, который может выполнить как врач, так и человек, ухаживающий за пациентом, – это тест на клички животных. Пациенты со скрытой ПЭ нуждаются в лечении, которое аналогично по своим подходам явной ПЭ. Диагностика явной ПЭ и методы ее терапии четко разработаны. Согласно российским рекомендациям, в зависимости от особенностей течения заболевания у конкретного пациента в качестве препаратов первой линии могут быть использованы лактулоза, рифаксимин, L-орнитин-L-аспартат, что применимо к лечению как явной, так и скрытой ПЭ. Основные дискутируемые вопросы по ведению ПЭ при циррозе печени касаются диагностической роли аммиака, оптимальной диагностики и стратегии терапии скрытой ПЭ, терапии выбора как для явной, так и скрытой ПЭ. По всем этим вопросам существуют мнения экспертов и согласительные документы. Лечение явной и скрытой ПЭ проводится по одинаковым принципам. Препараты выбора: лактулоза, рифаксимин и L-орнитин-L-аспартат.

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, нерешенные вопросы, диагностика, концентрация аммиака, тест на клички животных, лечение, препараты выбора

**Для цитирования:** Маевская М.В. Печеночная энцефалопатия: вопросы, актуальные для клинической практики. *Медицинский совет*. 2021;(15):104–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-104-108>.

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

## Hepatic encephalopathy: issues relevant to clinical practice

**Marina V. Maevskaia**, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, [mvmaevskaya@me.com](mailto:mvmaevskaya@me.com)

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

### Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) remains one of the most serious complications of liver cirrhosis. Its clinical spectrum sometimes creates difficulties in the optimal diagnosis at the patient's bedside and treatment. To present new data on the field of clinical management of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. The role of ammonia in the diagnosis of HE is still under discussion. In clinical practice, in patients with suspected overt HE, normal ammonia concentration can be used to exclude this diagnosis. In contrast, a high concentration of ammonia in the absence of clinical signs of HE should not serve as a criterion for this diagnosis and as a guide for treatment. A separate issue for discussion is the covert HE. The simplest and most affordable test for screening for covert HE and evaluating the effectiveness of therapy is the animal naming test, which can be done on bedside by physician or caregivers. Patients with covert HE need treatment that is similar in approach to overt HE. The diagnosis of overt HE and the methods of its therapy are well known. According to Russian recommendations, depending on the disease course in a certain patient, lactulose, rifaximin, L-ornithine L-aspartate can be used as first-line drugs, which is applicable to the treatment of both overt and latent PE. The main issues on the management of HE in liver cirrhosis relate to the diagnostic role of ammonia, optimal diagnosis and treatment strategy for covert HE, therapy of choice for both overt and latent HE. There are expert opinions and consensus documents on all these issues. Treatment of overt and latent PE is carried out according to the same principles. Drugs of choice: lactulose, rifaximin and L-Ornithine L-Aspartate.

**Keywords:** hepatic encephalopathy, unresolved issues, diagnosis, ammonia concentration, animal naming test, treatment, drugs of choice

**For citation:** Maevskaia M.V. Hepatic encephalopathy: issues relevant to clinical practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):104–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-104-108>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) остается одним из наиболее серьезных осложнений цирроза печени. Разнообразие ее клинических проявлений создает определенные сложности в оптимально быстрой и правильной диагностике прямо у постели больного. В международном сообществе основным направляющим деятельность врачей документом в условиях повседневной практики служат клинические рекомендации. Относительно ПЭ они были созданы Американской и Европейской ассоциациями по изучению печени [1]. Положения этого документа учтены в российских рекомендациях по ведению пациентов с циррозом печени [2]. Однако с момента их написания прошло много лет, накоплены новые знания и опыт. Эти новые знания и положения обобщены в нескольких работах, ориентированных на оптимизацию именно клинической работы с пациентами, страдающими ПЭ: 1) консенсус международного общества по изучению ПЭ и метаболизма азота (ISHEN: The International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism) от 2020 г. [3]; 2) обзорная статья мировых экспертов в вопросах ПЭ «Новый взгляд на классификацию, патофизиологию и терапию ПЭ» [4]; положения консенсуса экспертов в ведении пациентов с декомпенсированным циррозом печени, подготовленные Европейской ассоциацией по изучению печени и опубликованные в *J. Hepatology* в 2021 г. [5]. Они положены в основу новых дополненных рекомендаций по ведению пациентов с циррозом печени Российского общества по изучению печени, которые сейчас готовятся к публикации и принятию МЗ РФ.

Данный обзор представляет новые знания и положения последних лет по вопросу клинической работы с пациентами, страдающими ПЭ на фоне цирроза печени.

## ПАТОГЕНЕЗ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ: ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Традиционно ПЭ подразделяется на явную (с неврологическими и/или психиатрическими отклонениями, которые могут быть обнаружены клинически) и скрытую (с отклонениями, которые выявляются с помощью нейропсихических или нейрофизиологических тестов).

Считается, что в основе патогенеза ПЭ лежат следующие основные факторы: 1) повышение содержания аммиака в крови (гипераммониемия) в связи с избыточным поступлением в кровь азотсодержащих веществ, синтезируемых кишечными бактериями и недостаточной обезвреживающей функцией гепатоцитов, 2) портосистемное шунтирование крови. Серьезную роль в патогенезе ПЭ играют тяжесть повреждения печени, степень выраженности воспаления и/или оксидативного стресса, возраст, ассоциированные заболевания (сахарный диабет, почечная недостаточность), тяжесть и характер провоцирующего ПЭ фактора.

Астроциты поглощают аммиак, участвующий в реакции превращения глутамата в глутамин; избыток последнего при гипераммониемии приводит к разбуханию астроцитов и тканевому отеку. Уменьшение содержания

глутамата в астроцитах сопровождается нарушением его нейротрансмиссии с участием NMDA-рецепторов, а также повышением активности ГАМКергических процессов. Вероятнее всего, эти события лежат в основе когнитивного дефицита, судорожных пароксизмов и других клинических проявлений ПЭ [5, 6].

Несмотря на длительный период изучения ПЭ, по-прежнему остаются вопросы, требующие внесения ясности: корректная диагностика как клинически выраженной, так и скрытой ПЭ; роль определенных факторов ее патогенеза и, соответственно, диагностических инструментов, выбор оптимальных лечебных мер. Отдельные вопросы: тактика ведения пациентов с минимальной ПЭ и амбулаторный режим, а именно контроль за уровнем сознания, эффективностью лечения ПЭ в домашних условиях.

## АММИАК В ДИАГНОСТИКЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

В вопросах диагностики ПЭ продолжает обсуждаться роль аммиака. При циррозе печени повышенная концентрация аммиака в артериальной крови ассоциирована с тяжелыми формами ПЭ. Пациенты с его более высоким уровнем демонстрируют больше осложнений, включая глубокую ПЭ ( $p = 0,055$ ), судороги ( $p = 0,006$ ), отек мозга ( $p = 0,020$ ), потребность в ИВЛ ( $p < 0,001$ ). Особое значение этот показатель имеет при острой печеночной недостаточностью: уровень аммиака в артериальной крови в момент госпитализации  $> 124$  мкмоль/л служит прогностическим фактором летальности с чувствительностью 78,6%, специфичностью 76,3% и диагностической точностью 77,5%. Уровень аммония при поступлении пациента с острой печеночной недостаточностью – независимый предиктор летальности (OR – 10,9) [7]. У пациентов с циррозом печени уровень аммиака 79,5 мкмоль/л служит прогностическим фактором 28-дневной летальности с чувствительностью и специфичностью 68,1% и 67,4% соответственно. Уровень аммиака  $\geq 79,5$  мкмоль/л ассоциируется с большей частотой органной недостаточности, а именно: печеночной ( $p = 0,004$ ), системы коагуляции ( $p < 0,001$ ), почечной ( $p = 0,004$ ), дыхательной ( $p < 0,001$ ). Отсутствие положительной динамики в уровне аммония к 5-му дню госпитализации ассоциируется с высокой летальностью (70,6%) [8].

Таким образом, уровень аммиака коррелирует не только с тяжестью ПЭ, но и с органной недостаточностью, а также служит прогностическим фактором летального исхода. Это делает данный параметр важным биомаркером и терапевтической мишенью.

Однако в повседневной практической деятельности диагностическое значение концентрации аммиака имеет определенные ограничения. Во-первых, большое значение играет, какая исследуется кровь: артериальная, венозная или капиллярная и, соответственно, вариации в нормальных значениях параметра. Сама техника забора крови требует навыка. Венозная кровь берется в пробирку со стабилизатором, охлаждается и должна быть исследована в лаборатории в течение 30–60 мин. Капиллярный

аммиак лучше всего измерять в крови, взятой из мочки уха. Если кровь берется из кончика пальца, то даже небольшая примесь пота приводит к артефакту и значительному завышению показателя. У пациентов с циррозом печени и тяжелой ПЭ, требующей госпитализации в отделения интенсивной терапии, уровень аммиака более чем в 50% случаев может быть в пределах нормы [9]. Более того, помимо ПЭ, при циррозе печени на уровень аммиака оказывают влияние такие события, как прием пищи с высоким содержанием белка [10] и эпизоды голодаания, желудочно-кишечное кровотечение, трансьюгольарное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS); концентрация аммиака повышается при снижении функции почек [3] и т. д.

Все эти данные позволяют сформулировать положения для практического применения такого метода, как исследование концентрации аммиака. У пациентов с подозрением на явную, клинически выраженную ПЭ нормальная концентрация аммиака может быть использована для исключения данного диагноза вследствие высокой (0,81) отрицательной прогностической ценности данного показателя [4]. Обратная ситуация: высокая концентрация аммиака в отсутствие клинических признаков ПЭ не должна служить критерием данного диагноза и руководством для назначения лечения. Диагноз клинически выраженной ПЭ основан на объективном исследовании пациента и оценки его сознания с применением традиционных шкал: West-Haven и шкалы комы Глазго.

Еще один важный аспект в оценке статуса пациента с циррозом печени в аспекте ПЭ – саркопения (истощение мышечной массы). Клетки скелетных мышц содержат большое количество глутамина. При саркопении за счет активного мышечного катаболизма увеличивается высвобождение глутамина, который под действием фермента глутаминазы расщепляется с образованием аммиака и приводит к гипераммониемии [4]. Согласно результатам проведенных к настоящему времени исследований, саркопения служит самостоятельным фактором жизненного прогноза этих пациентов и оказывает влияние на риск развития ПЭ.

## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Доминирующая роль аммиака в патогенезе ПЭ при циррозе печени определяет основное направление лечения – уменьшение его концентрации, что достигается за счет снижения его продукции в кишечнике и увеличения элиминации гепатоцитами. Соответственно, в целях уменьшения продукции аммиака в кишечнике применяются следующие основные препараты: невасасывающийся антибиотик рифаксимин и осмотическое слабительное лактулоза (лактитол). Для стимуляции клиренса аммиака гепатоцитами (через образование мочевины и синтез глутамина) и/или мышечными клетками применяется L-орнитин-L-аспартат. Подробные схемы назначения этих препаратов указаны в клинических рекомендациях Российского общества по изучению печени по лечению пациентов с циррозом печени в разделе «лечение печеночной энцефалопатии» [2].

В отличие от европейских и американских рекомендаций в РФ любой из вышеперечисленных препаратов может быть использован в качестве терапии первой линии по усмотрению лечащего врача и анализа особенностей заболевания у конкретного пациента.

Лактулоза (лактитол) – слабительное средство, которое оказывает незначительное влияние на состав или функции кишечной микробиоты, ее эффект реализуется, вероятно, за счет ускорения кишечного транзита и подкисления кишечной среды. Вследствие этого продукция аммиака в кишечнике снижается, а его экскреция с калом увеличивается. Большое количество рандомизированных клинических исследований, а также обсервационных исследований показали преимущество лактулозы в лечении ПЭ в сравнении с отсутствием терапии, хотя настоящих двойных слепых исследований нет, т. к. очень трудно «ослепить» слабительный эффект и типичный сладкий вкус данного препарата. Ограничением для клинического применения лактулозы служат ее побочные действия: диарея, тошнота и вздутие живота. Диарея может привести к нарушению электролитного баланса и даже к обострению ПЭ. Соответственно, прием лактулозы нужно начинать с 15–20 мл каждые 12 ч и постепенно индивидуально увеличивать дозу для достижения цели: мягкий стул 2 раза в день.

Противомикробные агенты. Рифаксимин – невасасывающийся антибиотик, который вводится перорально и практически не приводит к развитию резистентности бактерий. Рифаксимин оказывает позитивное влияние на микробный состав кишки, что приводит к уменьшению продукции аммиака. Препарат имеет хороший профиль безопасности, может применяться длительно и не требует коррекции дозы у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью. Лечение рифаксимином приводит к разрешению ПЭ и уменьшает летальность от данного осложнения. Комбинация рифаксимина с лактулозой эффективнее применения лактулозы в качестве монотерапии [4].

L-орнитин-L-аспартат (LOLA) изучался в большом количестве рандомизированных клинических исследований. В 2019 г. был опубликован обзор рандомизированных клинических исследований и метаанализов, в которых проанализирована эффективность LOLA у пациентов с циррозом печени в сравнении с плацебо, отсутствием каких-либо вмешательств, другими препаратами для лечения ПЭ (лактулозой, рифаксимином и т. д.). Внутривенное введение LOLA в дозе 20–40 мг в сутки в течение 7 дней в 3,22 раза, по сравнению с плацебо, улучшало психический статус пациентов с ЦП классов А и В по шкале Чайлд – Пью, уменьшало проявления ПЭ и снижало постпрандиальный уровень аммиака. Это свойство внутривенной формы препарата с успехом может использоваться в дифференциальном диагнозе ПЭ при циррозе печени с другими состояниями, которые влияют на психический статус пациентов, например синдромом отмены алкоголя. Это особенно актуально в отделениях интенсивной терапии. В этой ситуации правильный диагноз строится по принципу “ex juvantibus”, поскольку гипераммониемия – ключевой фактор патогенеза ПЭ, а не синдрома отмены.

Объединенный анализ всех исследований демонстрирует эффект как внутривенной, так и пероральной формы LOLA на течение как клинически выраженной, так и скрытой ПЭ, и на уровень аммиака в крови в сравнении с плацебо/отсутствием лечения. LOLA не уступает в эффективности лечения невасасывающему антибиотику рифаксимину и осмотическому слабительному лактулозе [11].

В программу лечения осложнений цирроза печени входит человеческий альбумин, его способность удалять токсические соединения из циркуляции актуальна в лечении ПЭ.

## СКРЫТАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Отдельный вопрос, который постоянно обсуждается экспертами в области ведения пациентов с циррозом печени, – скрытая ПЭ. Этой теме большое внимание уделил консенсус ISHEN. Скрытая ПЭ или ПЭ легкой степени (к этой форме относится минимальная и ПЭ 1-й степени согласно критериям West-Haven) очень часто встречается в клинической практике. Как правило, пациенты со скрытой ПЭ находятся в амбулаторных условиях и занимаются привычными для себя делами. Однако скрытая ПЭ отрицательно влияет на качество жизни, социальные и семейные отношения, способность обучаться и эффективно работать, способность управлять автомобилем. Кроме того, она связана с более высокой вероятностью развития явной ПЭ. Поэтому согласно клиническим рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций по изучению печени по ведению пациентов с ПЭ, целесообразно каждого пациента из группы риска развития данного состояния скринировать на предмет скрытой ПЭ. В нашей стране для диагностики скрытой ПЭ чаще всего используются такие психометрические тесты, как «тест связи чисел» и «тест линий». Они требуют наличия ручки и бумаги, а также определенного навыка. В последние годы скрининг ПЭ легкой степени стал проще, поскольку доступны такие инструменты, которые можно применять прямо у постели больного. Примером служит тест на клички животных, он универсален и быстро применим (не требует оборудования и занимает всего 60 сек). Данный тест может выполняться врачами, медсестрами и лицами, осуществляющими уход за пациентом, он имеет ограниченную спонтанную вариабельность, что делает его полезным для последующего динамического наблюдения/мониторинга. Суть этого теста заключается в том, что в течение 60 сек пациенту предлагается называть абсолютно произвольно клички домашних животных. Упрощенный тест на клички животных оценивается следующим образом: если в течение 60 сек пациент называет более 15 кличек животных, то энцефалопатии нет (присваивается значение 0), если за этот период времени он называет от 10 до 15 кличек животных, то есть легкая степень ПЭ (присваивается значение 1), если пациент способен назвать менее 10 кличек животных, то есть более значимая ПЭ и присваивается значение 2. Эта оценка коррелировала как с результатами психометрических тестов ( $p < 0,0001$ ), так и с данными электроэнцефалографии ( $p = 0,007$ ). Более того, данная трехуровневая

оценка показала прогностическую ценность в отношении годичного риска развития явной ПЭ и смерти [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Основные вопросы, которые дискутируются и по которым существуют рекомендации, согласно мнению экспертов и консенсусных документов в дополнение к уже разработанным гайдлайнам.

Диагностическая роль аммиака. В практической работе можно использовать следующие положения: у пациентов с подозрением на явную, клинически выраженную ПЭ нормальная концентрация аммиака может быть использована для исключения данного диагноза. В этом случае нужно искать другую причину энцефалопатии (алкогольная или другая интоксикация, первичное поражение центральной нервной системы и др.). Напротив, высокая концентрация аммиака в отсутствие признаков явной ПЭ не должна быть критерием диагноза и основанием для терапевтических мер.

Скрининг скрытой печеночной энцефалопатии, к которой относят минимальную и ПЭ 1-й степени представляется актуальным в связи с тем, что данное состояние нарушает качество жизни пациентов, создает опасность при вождении транспорта и служит фоном для развития клинически явной ПЭ. Самый простой и доступный тест, который может выполнить как врач, так и человек, ухаживающий за пациентом, – это тест на клички животных. Он не подвержен вариабельности, не требует никаких дополнительных инструментов и оказывает помощь в оценке эффективности проводимой терапии.

В беседу с пациентами, страдающими минимальной ПЭ, рационально добавлять вопросы: «Вы водите машину?», «Были ли у вас аварии или опасные ситуации?». Особое внимание следует уделять оценке когнитивной функции пациентов с циррозом, которые активно водят машину и/или недавно (<3 мес. назад) перенесли эпизод клинически выраженной ПЭ.

Пациентам с минимальной ПЭ необходимо проводить лечение по тем же принципам, что и пациентам с явной ПЭ, исходя из аналогичного патогенеза и риска ее прогрессирования

Основные препараты для лечения ПЭ – лактулоза, рифаксимин и L-орнитин-L-аспартат.

Диагностика явной ПЭ и методы ее терапии четко разработаны. Согласно российским рекомендациям, в зависимости от особенностей течения заболевания у конкретного пациента в качестве препаратов первой линии могут быть использованы лактулоза, рифаксимин, L-орнитин-L-аспартат.

Внутривенная форма L-орнитина-L-аспартата оказывает большую помощь в дифференциальном диагнозе явной, тяжелой ПЭ с другими формами энцефалопатии, поскольку эффект на введение данного препарата в виде улучшения сознания при ПЭ развивается очень быстро.

Поступила / Received 30.08.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2021  
Принята в печать / Accepted 16.09.2021



**Список литературы / References**

1. Vilstrup H, Amiodio P, Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P, Mullen K.D. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715–735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосынина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosyina Y.A., Bessonova Y.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(4):71–102. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>.
3. Bajaj J.S., Lauridsen M., Tapper E.B., Duarte-Rojo A., Rahimi R.S., Tandon P. et al. Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(7):989–1002. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000603>.
4. Rose C.F., Amiodio P., Bajaj J.S., Dhiman R.K., Montagnese S., Taylor-Robinson S.D. et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020;73(6):1526–1547. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.013>.
5. Garcia-Pagan J.C., Francoz C., Montagnese S., Senzolo M., Mookerjee R.P. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *J Hepatol*. 2021;75(1 Suppl.):S135–S146. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.027>.
6. Сиволап Ю.П. Профилактика и лечение печеночной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):144–147. <https://doi.org/10.17116/nevro2017117101144-147>. Sivolap Yu.P. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(10):144–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/nevro2017117101144-147>.
7. Bhatia V., Singh R., Acharya S.K. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut*. 2006;55(1):98–104. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.061754>.
8. Shalimar, Sheikh M.F., Mookerjee R.P., Agarwal B., Acharya S.K., Jalan R. Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(3):982–994. <https://doi.org/10.1002/hep.30534>.
9. Gundling F., Zelihic E., Seidl H., Haller B., Umgelter A., Schepp W., Dödt C. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol*. 2013;12(1):108–114. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23293201/>.
10. Bajaj J.S., Bloom PP., Chung R.T., Hassanein T.I., Padilla-Martinez M., Kayali Z. et al. Variability and Lability of Ammonia Levels in Healthy Volunteers and Patients With Cirrhosis: Implications for Trial Design and Clinical Practice. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):783–785. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000384>.
11. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012410. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012410.pub2>.
12. Campagna F., Montagnese S., Ridola L., Senzolo M., Schiff S., De Rui M. et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2017;66(1):198–208. <https://doi.org/10.1002/hep.29146>.

**Информация об авторе:**

**Маевская Марина Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; [mvmaevskaya@me.com](mailto:mvmaevskaya@me.com)

**Information about the author:**

**Marina V. Maevskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Chair for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; [mvmaevskaya@me.com](mailto:mvmaevskaya@me.com)

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-110-121>

Клинический случай / Clinical case

# Лекарственные поражения печени: возможности полионного сукцинат-метионинового комплекса во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан<sup>1</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry\_trukhan@mail.ru

Е.Л. Давыдов<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>, devgenii@bk.ru

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

<sup>2</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

## Резюме

Лекарственные поражения печени представляют собой важную проблему не только для гепатологии и гастроэнтерологии, но и для внутренней медицины в целом, что обусловлено сложностями правильной и своевременной диагностики этой патологии. В первой части обзора рассмотрены основные механизмы повреждения печеночной ткани и клинико-морфологические проявления лекарственных поражений печени. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), обусловленная вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Приобретенный за прошедший год мировой клинический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет выделить ряд актуальных клинических аспектов, одним из которых является лекарственное поражение печени, связанное с лечением COVID-19. Во второй части обзора рассмотрены возможные механизмы влияния инфекции COVID-19 на гепатобилиарную систему, которые включают вирусную цитотоксичность, вторичный эффект иммунной дисрегуляции; гипоксию в результате дыхательной недостаточности и последующее ишемическое повреждение печени; реактивацию уже существующей патологии и лекарственное поражение печени. Установлено, что большое число лекарственных препаратов, применяемых для лечения COVID-19, – противовирусные средства, антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, стероиды и др., обладают гепатотоксическими эффектами и могут вызвать повреждение печени. В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с новой коронавирусной инфекцией и лекарственным поражением печени особое значение имеет рациональный, патогенетически обоснованный выбор гепатопротективного препарата. В завершающей части обзора рассмотрены возможности полионного сукцинат-метионинового комплекса в лечении лекарственных поражений печени и приводится клинический пример применения препарата у пациента с лекарственным поражением печени на фоне лечения COVID-19.

**Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), лечение, гепатотоксичность, гепатопротектор, полионный сукцинат-метиониновый комплекс

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Лекарственные поражения печени: возможности полионного сукцинат-метионинового комплекса во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский совет*. 2021;(15):110–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-110-121>.

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

# Liver drug damage: possibilities of polyionic succinate-methioninic complex during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19)

Dmitry I. Trukhan<sup>1</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry\_trukhan@mail.ru

Evgeny L. Davyдов<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>, devgenii@bk.ru

<sup>1</sup> Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

Medicinal liver damage is an important problem not only in the framework of hepatology and gastroenterology, but also for internal medicine in general, which is due to the difficulties of correct and timely diagnosis of this pathology. In the first part of the review, the main mechanisms of liver tissue damage and clinical and formological manifestations of drug-induced liver damage are considered.

The pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19), spread by the SARS-CoV-2 virus, has become a challenge to health systems around the world. The global clinical experience gained over the past year in the management of patients with a new

coronavirus infection makes it possible to highlight a number of relevant clinical aspects, one of which is drug-induced liver damage associated with the treatment of COVID-19. In the second part of the review, the possible mechanisms of influence of COVID-19 on the hepatobiliary system are considered, which include viral cytotoxicity, a secondary effect of immune dysregulation; hypoxia as a result of respiratory failure and subsequent ischemic liver damage; reactivation of already existing liver pathology and drug damage to the liver. It has been established that a large number of drugs used to treat COVID-19 - antiviral agents, antibacterials, non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroids and others - have hepatotoxic effects and can cause liver damage. In the context of the COVID-19 pandemic, for patients with a new coronavirus infection and drug-induced liver damage, a rational, pathogenetically justified choice of a hepatoprotective drug is of particular importance.

In the final part of the review, the possibilities of the polyionic succinate-methionine complex in the treatment of drug-induced liver damage are considered and a clinical example of the drug application in a patient with drug-induced liver damage during treatment with COVID-19 is given.

**Key words:** medicinal liver damage, novel coronavirus infection (COVID-19), treatment, hepatotoxicity, hepatoprotector, polyionic succinate-methionine complex

**For citation:** Trukhan D.I., Davydov E.L. Liver drug damage: possibilities of polyionic succinate-methioninic complex during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):110–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-110-121>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Лекарственное поражение печени (ЛПП) относится к повреждению печени, вызванному всеми типами рецептурных и безрецептурных лекарств, включая небольшие химические молекулы, биологические агенты, фитопрепараты, диетические добавки и биологические добавки к пище (БАДы), развившееся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала их приема [1].

ЛПП следует рассматривать как повреждение печени, вызванное прямым или опосредованным действием терапевтических доз лекарственных препаратов или их метаболитов на клетки печени. Доля ЛПП от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, составляет около 10% и представляет собой актуальную проблему не только в рамках гепатологии и гастроэнтерологии, но и для внутренней медицины в целом, что обусловлено сложностями правильной и своевременной диагностики этой патологии [2, 3].

ЛПП встречаются с частотой от 1 случая на 10 000 до 1 случая на 100 000 пациентов, принимающих лекарственные препараты в терапевтических дозах [4]. В последние десятилетия отмечается выраженная тенденция к увеличению частоты ЛПП, что обусловлено большим разнообразием современных лекарственных средств и БАДов и зачастую их неконтролируемым приемом. В Российской Федерации зарегистрировано около 5 тысяч международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных препаратов, и 1/4 из них потенциально гепатотоксичны [5].

Диагностируемые в реальной клинической практике случаи ЛПП представляют собой лишь надводную часть айсберга. Высока вероятность, что следствием ЛПП является достаточно значимая доля гепатитов и циррозов, которые расцениваются как криптогенные. Прием лекарственных препаратов в индустриально развитых странах является доминирующей причиной развития печеночной недостаточности, требующей пересадки печени.

К факторам риска лекарственной гепатотоксичности относятся: возраст (старше 55 лет), женский пол, беременность, злоупотребление алкоголем, ожирение / нутритивная недостаточность, наследственность (генетические дефекты печеночных ферментных систем), сопутствующие заболевания печени, предшествующая лекарственная терапия. Среди других заболеваний, при которых повышен риск развития ЛПП, выделяют сахарный диабет, ожирение, хроническую почечную недостаточность, ревматоидный артрит, ВИЧ-инфекцию/СПИД и ряд других [1, 3, 6, 7]. Отдельно следует выделить фармакологические свойства лекарственных препаратов: дозу, длительность приема, липофильность, преимущественно печеночный метаболизм, полипрагмазию [8, 9].

Патогенез ЛПП, несмотря на многочисленные исследования, нельзя считать достаточно изученным. К основным механизмам повреждения печеночной ткани относятся:

- прямое токсическое действие лекарственного препарата на гепатоциты с их последующим некрозом;
- токсическое действие метаболитов лекарственных средств;
- нарушение обмена билирубина;
- сосудистые нарушения: дилатация синусов и веноокклюзия;
- иммунологические реакции по типу гиперчувствительности немедленного типа или гиперчувствительности замедленного типа.

Клинико-морфологические проявления ЛПП весьма многообразны, и в настоящее время выделяется достаточно большое число возможных вариантов: некроз гепатоцитов III зоны ацинуса; некроз гепатоцитов I зоны ацинуса; митохондриальные цитопатии; лекарственно-индуцированный фиброз печени; лекарственное поражение сосудов печени; острый лекарственный гепатит; хронический лекарственный гепатит; лекарственный стеатогепатит; поражение по типу реакции гиперчувствительности: лекарственный канальцевый холестаз; паренхиматозно-канальцевый холестаз; внутрипротоко-

вый холестаз; лекарственно-индуцированный билиарный сладж; лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит; лекарственно-индуцированные опухоли печени [1, 7, 10]. Часто поражение печени служит лишь одним из проявлений лекарственной болезни, захватывающей различные органы и системы.

В последнее десятилетие в отечественной литературе большое число исследований и обзоров посвящено проблеме гепатотоксичности как отдельных препаратов, так и целых фармакологических групп: амиодарона [11–13], статинов [14, 15], антибиотиков [16–18], нестероидных противовоспалительных препаратов [19–21], противотуберкулезных [22–24], противоопухолевых [25–28], противогрибковых [29] и психотропных [30] препаратов, БАДов [6, 31, 32].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), обусловленная вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Приобретенный за прошедший год мировой клинический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет выделить ряд актуальных клинических аспектов, одним из которых является ЛПП, связанное с лечением COVID-19, что нашло отражение в зарубежных [33–44] и отечественных [18, 45, 46] обзорах.

## НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) И ПЕЧЕНЬ

Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Однако для этого заболевания характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганным поражениям. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременные распознавание и лечение поражения других органов-мишеней – сердца, почек, кишечника, печени и селезенки.

Клинические особенности COVID-19, вероятные осложнения, внедряемые и апробируемые схемы лечения, плейотропные и нежелательные эффекты различных лекарственных препаратов, длительность реабилитации пациентов – все это исключительно важно для пациентов с патологией печени.

Изучение механизмов влияния COVID-19 на гепатобилиарную систему в настоящее время находится в дебютной стадии. В одном из первых экспертных заключений – национальном консенсусе «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (2020) – отмечается, что инфекция COVID-19 может стать причиной декомпенсации у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, что ухудшает прогноз течения COVID-19. При этом отмечается, что хронические заболевания печени являются крайне неблагоприятным фоном для развития ЛПП, что требует особого мониторинга для данной категории пациентов [47].

По данным различных исследований частота повреждений печени у пациентов с COVID-19 достигает 60% [48–50] и зависит от тяжести течения инфекции [35, 51].

Повышение уровня аминотрансфераз отмечается почти у половины госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 [52, 53], а в отдельных исследованиях достигает 76% [54]. Реже изменение функциональных проб печени проявляется умеренным повышением общего билирубина, снижением альбумина, повышением холестатических ферментов печени щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) [55, 56].

Морфологически у умерших, инфицированных SARS-CoV-2, часто отмечаются стеатоз печени (частично микровезикулярный) и активация клеток Купфера в сочетании с сосудистыми изменениями, включая поражение внутрипеченочных ветвей воротной вены, обычно легкое дольчатое и портальное воспаления, пролиферацию протоков и некроз гепатоцитов [57–62].

Потенциальные механизмы повреждения печени при инфекции COVID-19 включают вирусную цитотоксичность, вторичный эффект иммунной дисрегуляции; гипоксию в результате дыхательной недостаточности и последующее ишемическое повреждение, реактивацию существующей патологии и ЛПП [36, 63–66].

Так, установлено, что вирус SARS-CoV-2 может непосредственно поражать клетки печени, что подтверждается обнаружением повышенной экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) в клетках желчных протоков [67]. Уровень экспрессии АПФ2 в холангиоцитах значительно выше, чем в гепатоцитах и сопоставим с его уровнем в альвеолярных клетках 2-го типа в легких, что делает печень потенциальной мишенью для вируса [67] и предполагает развитие прямой цитотоксичности в результате активной репликации вируса в клетках печени с участием АПФ2 в качестве рецепторов для внедрения в клетку [42].

В качестве причины иммуноопосредованного повреждения печени рассматриваются иммунная активация и воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами с инициацией цитокинового шторма, – ассоциированной с COVID-19 коагулопатии и полиорганный недостаточности в рамках тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 [68–70]. Цитокиновый шторм характеризуется синтезом значительного количества биомаркеров воспаления: С-реактивного белка, сывороточного ферритина, лактатдегидрогеназы, D-димера, интерлейкина (IL) 1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), хемокинов, и сопровождается снижением содержания Т-лимфоцитов в крови [41, 71, 72]. Развитие лимфоцитопении у тяжелых пациентов, потеря Т-клеток, играющих важную роль в подавлении сверхактивных врожденных иммунных реакций во время вирусной инфекции SARS-CoV-2, усиливают воспалительные реакции [72].

Характерной чертой развернутого клинического течения COVID-19 является дыхательная недостаточность. Тяжелая гипоксия, приводящая к усилиению воспалительных процессов, окислительному стрессу, гипоксемии, нарушению тканевого дыхания, развитию симптомов респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности, рассматривается в качестве ведущей причины ишемического/гипоксического

повреждения печени в клинических случаях COVID-19 с острой легочной недостаточностью и (или) шоком. Данное повреждение печени связано с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием и изменениями проницаемости митохондриальной мембраны и характеризуется выраженным синдромом цитолиза [73, 74].

Учитывая высокую распространенность хронических заболеваний печени (ХЗП) в мире: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в рамках метаболического синдрома (сахарный диабет, ожирение), цирроз печени в исходе хронических вирусных гепатитов В, С, отмечается, что данные заболевания могут быть основными причинами повреждения печени у пациентов с COVID-19 [33]. Пациенты с ХЗП могут быть более уязвимы к тяжелым клиническим последствиям COVID-19, включая гипоксию и гипоксемию из-за тяжелой пневмонии или цитокинового шторма [75–79] и, соответственно, имеют высокие риски тяжелой формы COVID-19 и смертности [38, 65].

ЛПП при COVID-19 возможно как в рамках прямой гепатотоксичности используемых для лечения лекарственных препаратов, так и идиосинкразического (иммunoопосредованного) повреждения. Суммарная частота ЛПП при лечении пациентов с COVID-19 достигает 25,4% [80].

В соответствии с проектом 12-й версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [81] при назначении этиотропной терапии COVID-19 рекомендованы фавипиравир, ремдесивир, умифеновир и интерферон- $\alpha$ ; для упреждающей противовоспалительной терапии рекомендованы глюкокортикоиды (метилпреднизолон, дексаметазон, будесонид, гидрокортизон), селективные ингибиторы янускиназ (барицитиниб, тофвцитиниб), моноклональные антитела (нетакимаб, олокизумаб, левилимаб, тоцилизумаб, сарилумаб, канакинумаб), антикоагулянты (нефракционированный гепарин, далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, парнапарин натрия, бемипарин натрия, фондапаринукс натрия, ривароксабан, апиксабан, дабигатрана этексилат), в качестве жаропонижающего препарата первого выбора рассматривается парацетамол, который назначается по 500–1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки). При осложненных формах инфекции назначается антибактериальная и антимикотическая терапия.

Большое число лекарственных препаратов, применяемых для лечения COVID-19, – противовирусные средства, антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, стероиды и др., – обладают гепатотоксическими эффектами и могут вызвать повреждение печени [82], что подробно рассмотрено в целом ряде обзоров [18, 37–40, 43, 44]. Национальные руководства по диагностике и лечению SARS-CoV-2, опубликованные в различных странах, содержат указания на то, что длительное лечение или использование большого количества препаратов могут вызвать неблагоприятные реакции на функцию печени и ее повреждение из-за лекарственной гепатотоксичности [82].

## ВЫБОР ГЕПАТОПРОТЕКТОРА

В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ЛПП особое значение имеет рациональный, патогенетически обоснованный выбор гепатопротективного препарата, который целесообразно назначать всем пациентам среднетяжелого и тяжелого течения для предотвращения тяжелых осложнений инфекции SARS-CoV-2 со стороны печени [82].

Гепатопротективный препарат должен быть полифункциональным, иметь несколько патогенетических точек приложения и максимально корректировать возникающие при ЛПП. В реальной клинической практике перед врачом всегда стоит сложный выбор при назначении гепатопротектора или комбинации данных препаратов, максимально влияющих на все известные звенья патогенеза токсического воздействия лекарственных средств на печень. Одним из высокоэффективных комбинированных лекарственных средств является Ремаксол® (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия), сочетающий в своем составе свойства сбалансированного полиионного раствора (в 1 л содержатся следующие активные вещества: янтарная кислота – 5,28 г, инозин (рибоксин) – 2 г, метионин – 0,75 г, никотинамид – 0,25 г, меглюмин (N-метилглюкамин) – 8,725 г, антигипоксанта и гепатотропного средства, обладающих взаимопотенцирующим механизмом действия.

Свойства активных компонентов препарата Ремаксол® подробно описаны [83, 84]. Янтарная кислота оказывает антигипоксическое (поддержание активности сукцинат-оксидазного звена) и непрямое антиоксидантное действие (сохранение восстановленного глутатиона). Предполагается, что янтарная кислота может выступать как паракринный фактор, выделяемый поврежденными гепатоцитами (например, вследствие ишемии) и воздействовать на стелларные клетки (клетки Ито) через специфические G-сопряженные рецепторы (GPR91). Это приводит к их активации, что способствует усилиению синтеза компонентов внеклеточного матрикса, процессов метаболизма и регенерации клеток печеночной паренхимы.

Никотинамид активирует зависимые от никотинамидадениндинуклеотида ферментные системы, вследствие чего повышается активность синтетических процессов в гепатоцитах и улучшается их энергетическое обеспечение.

Метионин участвует в синтезе фосфолипидов – холина, лецитина и др. Кроме того, под влиянием метионин-аденозилтрансферазы из метионина и аденоциртрафосфата (АТФ) в организме образуется адеметионин. Экспериментальные данные показали, что под влиянием Ремаксола увеличивается выработка эндогенного адеметионина в печени.

Инозин (рибоксин) способствует увеличению содержания пуриновых нуклеотидов, необходимых для ресинтеза не только АТФ и гуанозинтрифосфата (ГТФ), но и вторичных мессенджеров (циклический АТФ (цАМФ) и циклический ГТФ (цГМФ)), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль в качестве антиоксиданта инозин

может играть путем подавления активности ксантинооксидазы, что приводит к уменьшению синтеза высокоактивных форм и соединений кислорода.

Свойства и клиническая эффективность препарата Ремаксол® хорошо изучены: так, в научной электронной библиотеке elibrary.ru на 29 августа 2021 г. найдена 301 публикация. К зарегистрированным показаниям препарата Ремаксол® относятся: нарушения функции печени вследствие ее острого или хронического повреждения (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты), комплексная терапия вирусных гепатитов (дополнительно к этиотропной терапии). Эффективность и безопасность сбалансированного инфузионного раствора, обладающего гепатопротекторным действием, продемонстрированы в большом числе исследований у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе и НАЖБП [85–89], вирусными гепатитами [90–92], ЛПП [23, 25, 27, 90, 93–95]. В исследованиях показано, что под действием препарата Ремаксол® ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргических соединений, повышается устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты. Ремаксол® снижает цитолиз, что проявляется в снижении индикаторных ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминонтррансферазы (АсАТ). Ремаксол® способствует снижению содержания билирубина и его фракций, улучшает экскрецию прямого билирубина в желчь, снижает активность экскреторных ферментов гепатоцитов – ЩФ и ГГТ, способствует окислению холестерина в желчные кислоты.

Эффективность применения препарата Ремаксол® у пациентов с патологией печени указывает на роль гепатопротективного, антихолестатического, цитопротективного и антиоксидантного эффектов терапии в восстановлении функционального статуса печени, клеток иммuno-реактивности, а также на наличие липидрегулирующего влияния препарата. Ремаксол® в суточной дозе 400–800 мл вводится внутривенно капельно (40–60 капель в мин) в течение 3–12 дней в зависимости от тяжести заболевания.

В сравнительных исследованиях Ремаксол® продемонстрировал схожую и даже превосходящую по ряду изучаемых параметров клиническую эффективность и безопасность с S-аденозил-L-метионином и эссенциальными фосфолипидами [96–100].

Ремаксол® включен в клинические рекомендации по НАЖБП [101], алкогольной болезни печени [102, 103] и ЛПП [1, 7, 26]. Он входит в список жизненно необходимых лекарственных препаратов, что позволяет использовать его в терапии наиболее сложных случаев ЛПП. Одной из важных точек приложения действия препарата из группы сукцинатов является тканевая гипоксия, которая, безусловно, развивается при расстройствах газообмена в легких [104, 105] и сопровождает клиническое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В ретроспективном исследовании схем терапии 223 пациентов с тяжелыми формами COVID-19 отмечено, что около 27% пациентов получали лекарственные препараты метаболического действия, содержащие сукцинат в качестве одного из активных компонентов [106]. Основными показаниями для назначения являлись сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, декомпенсация сахарного диабета, дисциркуляторная энцефалопатия, астения. Ремаксол® в среднем применялся в течение 6,5 дней (от 1 до 18). Авторы указывают на целесообразность проведения проспективных рандомизированных клинических исследований эффективности включения сукцинатсодержащих препаратов в схемы терапии пациентов с тяжелыми формами COVID-19 с целью повышения качества медицинской помощи, оказываемой данной категории больных.

Приведем клиническое наблюдение.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 55 лет, заболел 13 июля 2021 г., когда на фоне полного благополучия появились катаральные явления, повышение температуры до 37,5 °C, затем пациент отметил исчезновение обоняния и вкуса, появление сухого кашля. Принимал самостоятельно виферон, арбидол, витамин D. Симптомы сохранялись, и 16 июля вызвал бригаду скорой помощи, был взят мазок на COVID-19, ПЦР-результат положительный. Амбулаторно принимал гриппферон, арбидол, ксарелто, витамины С и D.

В последующие дни отмечалось постепенное нарастание температуры до 39 °C. 20 июля отметил снижение сатурации – SpO2 92–93%, вызвал скорую помощь, которая доставила пациента в приемное отделение стационара для обследования и исключения внебольничной пневмонии.

При обследовании (20 июля) мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ): КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусной этиологии. Легкие расправлены. С обеих сторон наличие множественных участков уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с участками консолидации. Бронхи 1–3-го порядка проходимы. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Средостение структурно не смещено. Жидкости в плевральной полости с обеих сторон не выявлено. Примерный объем выявленных изменений в легких – КТ-2.

Лабораторные результаты: общий анализ крови: эритроциты – 5,23 × 10<sup>12</sup>/л, гемоглобин – 148 г/л, лейкоциты – 4,5 × 10<sup>9</sup>/л, миелоциты – 5%, метамиелоциты – 4%, п/я – 7%, с/я – 68%, лимфоциты – 11%, моноциты – 5%, тромбоциты – 219 × 10<sup>9</sup>/л, СОЭ – 33 мм/ч. В биохимическом анализе: СРБ – 129,5 мг/мл, ферритин – 473,6 мкг/л, фибриноген – 5,67 г/л, АЧТВ – 38,9 сек, ПТИ – 54%, МНО – 1,5 у. е.

Госпитализирован в пульмонологическое отделение ковидного госпиталя. Получал лечение: ингибитор IL-6 олокизумаб (артлегиа), глюкокортикоиды (дексаметазон), антикоагулянты (дальтепарин), противовирусную тера-

пио – рекомбинантный интерферон- $\alpha 2\beta$  и фавипиравир (авифавир), муколитическую терапию (ацетилцистеин).

На 7-й день стационарного лечения (27 июля) был взят биохимический анализ, отмечено повышение АлАТ до 119,0 ЕД/л и АсАТ до 39,7 ЕД/л.

В начале июля по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки жирового гепатоза печени, АлАТ – 22,0 ЕД/л, АсАТ – 19,7 ЕД/л от 6 июля, что позволяет предполагать у пациента развитие ЛПП на фоне проводимой терапии.

К лечению был добавлен адеметионин в дозе 400 мг 1 раз в сутки внутривенно. Через 5 дней (1 августа) биохимические показатели АлАТ – 99,0 ЕД/л, АсАТ – 31,7 ЕД/л. Отмеченная динамика показателей аминотрасфераз была расценена как недостаточная, и к лечению пациента был добавлен комбинированный препарат инозин + метглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота (Ремаксол<sup>®</sup>) в дозе 400 мл 2 раза в сутки внутривенно капельно со скоростью 40–60 капель (2–3 мл) в мин.

Через 7 дней от начала терапии Ремаксолом<sup>®</sup> (на 20-й день стационарного лечения) отмечена нормализация биохимических показателей: АлАТ – 33,0,0 ЕД/л, АсАТ – 24,2 ЕД/л.

МСКТ от 5 августа (24-й день от начала заболевания): КТ-картина закономерная в виде уплотнения до консолидации ранее выявленных изменений легочной ткани с обеих сторон, появление ретикулярного компонента. Свежих инфильтративных изменений не выявлено. Жидкости в плевральной полости не выявлено. В остальном КТ-картина прежняя. Молекулярно-биологическое исследование из носа и зева на COVID-19 – РНК не обнаружена.

На фоне проведенной терапии отмечалась стойкая положительная динамика лабораторных показателей:

снижение маркеров воспаления СРБ – 4,4 мг/л. В общем анализе крови эритроциты –  $5,29 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 153 г/л, лейкоциты –  $13,0 \times 10^9/\text{л}$ , миелоциты – 1%, п/я – 5%, с/я – 74%, лимфоциты – 17%, моноциты – 3%, тромбоциты –  $492 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 21 мм/ч. Клинически стойкая нормализация температуры, SpO2 – 97% на воздухе.

Выписан по семейным обстоятельствам 8 августа (на 27-е сутки от начала клинических проявлений заболевания) в удовлетворительном состоянии. При выписке рекомендованы: 1) наблюдение терапевта по месту жительства; 2) контроль лабораторных показателей в динамике через 14 дней (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови); 3) МСКТ органов грудной клетки в динамике через 1 мес.; 4) таблетки ривароксабан 10 мг вечером; 5) рекомбинантный интерферон- $\alpha 2\beta$  3 капли 1 раз в день интраназально; 6) витамин D 1000 МЕ длительно под контролем анализа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении включение Ремаксола<sup>®</sup> в схему терапии у пациента с ЛПП на фоне терапии новой коронавирусной инфекции позволило продолжить лечение в полном объеме на фоне уменьшения проявлений цитолитического синдрома.

Наличие в арсенале практического врача отечественного комбинированного гепатопротектора Ремаксол<sup>®</sup> повышает доступность эффективной и безопасной терапии ЛПП и других острых и хронических заболеваний печени, особенно у коморбидных пациентов.

Поступила / Received 30.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.09.2021

Принята в печать / Accepted 17.09.2021

## Список литературы

- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. *Болезни печени*. СПб.: Фолиант; 2010. 264 с.
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. *Болезни печени*. СПб.: СпецЛит; 2019. 239 с.
- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;(2):41–57. Режим доступа: <http://rsls.ru/files/Guidelines-RSLS-Holestasis-2016-01-03.pdf>.
- Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2016;(5):70–73. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1328>.
- Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;7(1):7–12. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennye\\_povreghdeniya\\_pecheni/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennye_povreghdeniya_pecheni/).
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Е.А. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
- Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. *Лекарственные поражения печени*. М.: НМХЦ им. Н.И. Пирогова; 2010. 64 с.
- Vuppalanchi R., Gotur R., Reddy K.R., Fontana R.J., Ghabril M., Kosinski A.S. et al. Relationship between Characteristics of Medications and Drug-Induced Liver Disease Phenotype and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1550–1555. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.016>.
- Шульпекова Ю. Лекарственные поражения печени. *Врач*. 2010;(7):13–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15198593>.
- Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. *Российские медицинские вести*. 2009;(2):78–83. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13031854>.
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2015;(1):26–31. Режим доступа: [https://omnidocctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2015\\_1/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii-skvoz-prizmu-komorbidnosti-i-lekarstvennoy-bezopasnosti/](https://omnidocctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2015_1/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii-skvoz-prizmu-komorbidnosti-i-lekarstvennoy-bezopasnosti/).
- Следин Д.Е., Титев О.Н. Клинический случай лекарственного поражения печени, спровоцированный кордароном. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2019;(2):77–78. Режим доступа: <https://medconfer.com/files/archive/2019-02/2019-02-8-A-18537.pdf>.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;(5):9–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20311471>.

15. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Буеверова Е.Л. Что гастроэнтеролог должен знать о статинах. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(1):3–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21139020>.
16. Ушакова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Лечящий врач*. 2012;(2):84–88. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/02/15435356>.
17. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(3):207–216. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2015/3/cmac-2015-t17-n3-p207/>.
18. Остроумова О.Д., Перееверзев А.П., Павлеева Е.Е., Романовский Р.Р. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021;(1):31–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43>.
19. Новиков П.И., Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Моисеев С.В. Гепатотоксичность противоревматических лекарственных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;(5):56–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22473222>.
20. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*. 2014;(8):14–19. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014\\_8\\_gastro/vybor-nesteroindnogo-protivovospalitelnogo-preparata-s-pozitsiy-profilaktiki-nprv-gastropatii-i-lekar/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_8_gastro/vybor-nesteroindnogo-protivovospalitelnogo-preparata-s-pozitsiy-profilaktiki-nprv-gastropatii-i-lekar/).
21. Сандлер Ю.Г., Винницакая Е.В., Салиев К.Г., Хомерики С.Г., Хайменова Т.Ю. Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое наблюдение. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):579–591. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-060>.
22. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжков А.М., Иванушкина Т.Н. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;(11):25–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20808780>.
23. Суханов Д.С., Павлова М.В., Виноградова Т.И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;(8):50–56. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20658503>.
24. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(8):48–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24238306>.
25. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строженков М.М. Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2013;(3):369–374. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20922115>.
26. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3s2–2):52–65. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-40>.
27. Безуялик Е.И., Башарин В.А., Епифанцев А.В., Кущенко В.П., Селиверстов П.В. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний. *Медицинский совет*. 2020;(5):42–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-42-49>.
28. Перееверзев А.П., Остроумова О.Д. Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом. *Медицинский алфавит*. 2020;(19):47–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-47-54>.
29. Шевяков М.А., Медведева Т.В. Лекарственные поражения печени при лечении дерматомикозов (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2012;(1):9–12. Режим доступа: [https://mycology.szgmu.ru/files/MAPO\\_1\\_2012.pdf](https://mycology.szgmu.ru/files/MAPO_1_2012.pdf).
30. Сиволап Ю.П. Проблема гепатотоксичности в психиатрии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013;(1):29–32. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/psikiatriya\\_i\\_psikhofarmakoterapiya\\_im\\_p\\_b\\_ganushkina/psikiatriya\\_i\\_psikhofarmakoterapiya\\_im\\_p\\_b\\_ganushkina-01-2013/problema\\_gerpatotoksichnosti\\_v\\_psikiatrii/](https://con-med.ru/magazines/psikiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2013/problema_gerpatotoksichnosti_v_psikiatrii/).
31. Самылина И.А., Булаев В.М., Ших Е.В. Лекарственные растения, обладающие гепатотоксическим действием. *Фармация*. 2011;(4):49–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16757031>.
32. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багишева Н.В. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. *Новокузнецк: Полиграфист*; 2021. 174 с. Режим доступа: [http://www.nii-kpg.ru/docs/klinika\\_diagnostika\\_gematologicheskikh\\_i\\_endokrinnih\\_2021.pdf](http://www.nii-kpg.ru/docs/klinika_diagnostika_gematologicheskikh_i_endokrinnih_2021.pdf).
33. Li J., Fan J.G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):13–17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>.
34. Wong G.L., Wong V.W., Thompson A., Jia J., Hou J., Lesmana C.R.A. et al. Management of Patients with Liver Derangement During the COVID-19 Pandemic: An Asia-Pacific Position Statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):776–787. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30190-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30190-4).
35. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. Liver Injury Is Associated with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Retrospective Studies. *Hepatol Res*. 2020;50(8):924–935. <https://doi.org/10.1111/hepr.13510>.
36. Huang C., Li Q., Xu W., Chen L. Molecular and Cellular Mechanisms of Liver Dysfunction in COVID-19. *Discov Med*. 2020;30(160):107–112. Available at: <https://www.discoverymedicine.com/Chenlu-Huang/2020/10/mechanisms-of-liver-dysfunction-in-covid-19>.
37. Javorac D., Grahovac L., Manić L., Stojiljković N., Andđelković M., Bulat Z. et al. An Overview of the Safety Assessment of Medicines Currently Used in the COVID-19 Disease Treatment. *Food Chem Toxicol*. 2020;144:111639. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111639>.
38. Ferron P.J., Gicquel T., Mégarbane B., Clément B., Fromenty B. Treatments in COVID-19 Patients with Pre-Existing Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Potential Threat for Drug-Induced Liver Injury? *Biochimie*. 2020;179:266–274. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.08.018>.
39. Rezaee H., Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Entezari-Maleki T., Asvadikermani T., Nouri-Vaskeh M. Drug-Drug Interactions with Candidate Medications Used for COVID-19 Treatment: An Overview. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(1):e00705. <https://doi.org/10.1002/prp2.705>.
40. Li D., Ding X., Xie M., Tian D., Xia L. COVID-19-Associated Liver Injury: From Bedside to Bench. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):218–230. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01760-9>.
41. Premkumar M., Kedarisetty C.K. Cytokine Storm of COVID-19 and Its Impact on Patients with and without Chronic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(2):256–264. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00055>.
42. Signorello A., Lenci I., Milana M., Grassi G., Baiocchi L. COVID-19 in Normal, Diseased and Transplanted Liver. *World J Gastroenterol*. 2021;27(20):2576–2585. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i20.2576>.
43. Satsangi S., Gupta N., Kodan P. Current and New Drugs for COVID-19 Treatment and Its Effects on the Liver. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):436–446. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00174>.
44. Ommati M.M., Mobasher A., Heidari R. Drug-Induced Organ Injury in Coronavirus Disease 2019 Pharmacotherapy: Mechanisms and Challenges in Differential Diagnosis and Potential Protective Strategies. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(7):e22795. <https://doi.org/10.1002/jbt.22795>.
45. Сандлер Ю.Г., Винницакая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(15):18–23. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-18-23>.
46. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Каригина М.С., Воросова О.А., Краснов К.А. Случай тяжелого поражения печени при COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(5):84–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-84-91>.
47. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицын В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
48. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver Injury in COVID-19: Management and Challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
49. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
50. Тихонов С.В., Декканова В.Д., Винчук С.А., Филь Т.С., Бакулина Н.В. Ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, COVID-19. Опасные связи. *Медицинский совет*. 2021;(5):76–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-76-83>.
51. Abdulla S., Hussain A., Azim D., Abdullah E.H., Elawamy H., Nasim S. et al. COVID-19-Induced Hepatic Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020;12(10):e10923. <https://doi.org/10.7759/cureus.10923>.
52. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C. et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1561–1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>.
53. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
54. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>.
55. Ghoda A., Ghoda M. Liver Injury in COVID-19 Infection: A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(7):e9487. <https://doi.org/10.7759/cureus.9487>.
56. Shokri Afra H., Amiri-Dashatan N., Ghorbani F., Maleki I., Rezaei-Tavirani M. Positive Association between Severity of COVID-19 Infection and Liver

- Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020;13(4):292–304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7682972/>.
57. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
  58. Lax S.F, Skok K, Zechner P, Kessler H.H., Kaufmann N, Koelbling 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. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
  59. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases in Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Hepatol.* 2020;73(2):451–453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>.
  60. 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. <https://doi.org/10.1111/liv.14601>.
  61. Bzeizi K, Abdulla M, Mohammed N, Alqamish J, Jamshidi N, Broering D. Effect of COVID-19 on Liver Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):10599. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89513-9>.
  62. Singh A, Hussain S, Antony B. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Clinical Outcomes in Patients with COVID-19: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):813–822. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.019>.
  63. Feng G, Zheng K.I., Yan Q.Q, Rios R.S, Targher G, Byrne C.D, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emerging Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):18–24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>.
  64. Ивашин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(3):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
  65. Nasa P, Alexander G. COVID-19 and the Liver: What Do We Know So Far? *World J Hepatol.* 2021;13(5):522–532. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i5.522>.
  66. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педъ В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и научного общества гастроэнтерологов России (2-е изд.). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(3):5–82. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82>.
  67. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes COVID-19 May Cause Liver Damage after 2019-nCoV Infection. *bioRxiv.* 2020;2020.02.03.931766. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
  68. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
  69. Mehta P, McAuley D.F., Brown M, Sanchez E, Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
  70. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
  71. Amiri-Dashatan N, Koushki M., Ghorbani F., Naderi N. Increased Inflammatory Markers Correlate with Liver Damage and Predict Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020;13(4):282–291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7629677/>.
  72. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal Characteristics of Lymphocyte Responses and Cytokine Profiles in the Peripheral Blood of SARS-CoV-2 Infected Patients. *EBioMedicine.* 2020;55:102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
  73. Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y, et al. COVID-19-Associated Gastrointestinal and Liver Injury: Clinical Features and Potential Mechanisms. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):256. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>.
  74. Wu H, Liu S, Luo H, Chen M. Progress in the Clinical Features and Pathogenesis of Abnormal Liver Enzymes in Coronavirus Disease 2019. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(2):239–246. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00126>.
  75. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does Comorbidity Increase the Risk of Patients with COVID-19: Evidence from Meta-Analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(7):6049–6057. <https://doi.org/10.1863/aging.103000>.
  76. Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus Disease 2019 and Prevalence of Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis. *Liver Int.* 2020;40(6):1316–1320. <https://doi.org/10.1111/liv.14465>.
  77. Sharma A., Jaiswal P., Kerakhan Y., Saravanan L., Murtaza Z, et al. Liver Disease and Outcomes among COVID-19 Hospitalized Patients – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol.* 2021;21:100273. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.10.001>.
  78. Wijarnpreecha K., Ungprasert P., Panjawatana P., Harnois D.M., Zaver H.B., Ahmed A., Kim D. COVID-19 and Liver Injury: A Meta-Analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(7):990–995. <https://doi.org/10.1097/MEG.00000000000001817>.
  79. Lippi G, de Oliveira M.H.S., Henry B.M. Chronic Liver Disease Is Not Associated with Severity or Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Pooled Analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(1):114–115. <https://doi.org/10.1097/MEG.00000000000001742>.
  80. 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):584–599. <https://doi.org/10.1111/apt.15916>.
  81. Авдеев С.Н., Адамян 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) (проект). Версия 12 (ХХ.07.2021). М.; 2021. 235 с. Режим доступа: <https://profilaktika.su/12-versiya-metodicheskikh-rekomendatsij-po-koronavirusu/>.
  82. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M. COVID-19 and the Liver. *J Hepatol.* 2020;73(5):1231–1240. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.006>.
  83. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. *Архив внутренней медицины.* 2016;(6):2–11. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21>.
  84. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2. *Архив внутренней медицины.* 2016;(6):8–18. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>.
  85. Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. *Терапевтический архив.* 2013;85(1):56–61. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31198>.
  86. Стельмах ВВ, Козлов ВК. 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>.
  87. Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Козлов В.К. Эффективность препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» в терапии больных с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(4):89–98. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/598>.
  88. Сундуков А.В., Мельников Л.В., Аликеева Г.К., Вдовина Е.Т., Сафиуллина Н.Х. Гепатопротективная терапия при диффузных поражениях печени у ВИЧ-инфицированных больных. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(5):112–116. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/621>.
  89. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Сидякина Е.С. Акцент на инфузионную терапию полионным сукцинат-метиониновым комплексом при терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека.* 2021;(2):105–109. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.2.105-109>.
  90. Баранова И.П., Зыкова О.А., Краснова Л.И., Романцов М.Г., Никольская М.В., Афтаева Л.Н. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2013;76(11):44–46. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/139/137>.
  91. Максимов М.Л., Шиндина Т.С., Кропова О.Е. Гепатопротекторная и инфузионная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями печени. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;2(7–II):82–87. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gepatoprotektornaya\\_iinfuzionnaya\\_terapiya\\_pacientov\\_svospalitelynymi\\_zabolevaniyami\\_pecheni/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gepatoprotektornaya_iinfuzionnaya_terapiya_pacientov_svospalitelynymi_zabolevaniyami_pecheni/).
  92. Пермитина М.И., Ратникова Л.И. Антиоксидантная терапия хронического вирусного гепатита С. *Известия высших учебных заведений. Уральский регион.* 2020;(3):68–70. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45675060>.
  93. Суханов Д.С., Оковитый С.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. *Антибиотики и химиотерапия.* 2012;57(5–6):41–52. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/440>.
  94. Ильченко Л.Ю., Осканова Р.С., Федоров И.Г. Возможности применения препарата ремаксол при гепатотоксических поражениях. *Терапия.* 2015;(2):72–79. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31791>.
  95. Баранова И.П., Зыкова О.А., Краснова Л.И., Романцов М.Г., Никольская М.В., Афтаева Л.Н. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2013;76(11):44–46. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/139/137>.

96. Тарасова Л.В., Арямкина О.Л., Волкова Т.В. Опыт лечения лекарственно-го поражения печени. *РМЖ*. 2020;(11):35–38. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Optyt\\_lecheniya\\_lekarstvennogo\\_poragheniya\\_pecheni/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Optyt_lecheniya_lekarstvennogo_poragheniya_pecheni/).
97. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этианолом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;(1):45–48. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psichiatrii-im-s-s-korsakova/2012/1/031997-7298201217>.
98. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Витовская М.Л. Гепатопротекторная активность ремаксола и S-аденозил-L-метионина при поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда. *Архив патологии*. 2013;(2):25–29. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2013/2/1000419552013021025>.
99. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.Б., Якубовская Р.И., Александрова Л.Н., Коваленко А.Л. Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии опухоли. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(5):18–22. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/69/67>.
100. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Андрианов А.Ю. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем. *Клиническая медицина*. 2013;(2):45–48. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18801184>.
101. Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Сравнительная эффективность дезинтоксикационной активности ремаксола и эссенциала Н при хронических вирусных гепатитах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;(19):21–26. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2014-77-12-17-21>.
102. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-escg-185-1-4-52>.
103. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(174(2)):4–28. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-escg-174-2-4-28>.
104. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В., и др. Клинические рекомендации: алкогольная болезнь печени у взрослых. *Терапия*. 2020;(4):10–35. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.4.10-35>.
105. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2014;(6):65–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>.
106. Лукьянин С.А., Шаповалов К.Г., Малярчиков А.В., Козлова Е.С., Мамкина Е.А., Коннов Д.Ю. Особенности респираторной поддержки при тяжелых формах гриппа А/H1N1/09 в 2019 г. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;(3):88–89. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-88-89>.
107. Шаповалов К.Г., Цыденпилов Г.А., Лукьянин С.А., Трусова Ю.С., Коннов В.А. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(10):40–43. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43>.

## References

1. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Khlyanova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G. Medicinal Liver Damage in Adults. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
2. Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. *Liver Diseases*. St Petersburg: Foliant; 2010. 264 p. (In Russ.).
3. Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. *Liver Diseases*. St Petersburg: SpetsLit; 2019. 239 p. (In Russ.).
4. Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society on Study of the Liver on Diagnostics and Treatment of Cholestasis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(2):41–57. (In Russ.) Available at: <http://rsls.ru/files/Guidelines-RSLS-Holostasis-2016-01-03.pdf>.
5. Trukhan D.I., Mazurov A.L. Medicinal Lesions of the Liver: Topical Issues of Diagnosis and Treatment. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2016;(5):70–73. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1328>.
6. Polunina T.E. Medicinal Damage to the Liver. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2018;7(1):7–12. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennye\\_povregheniya\\_pecheni/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennye_povregheniya_pecheni/).
7. Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
8. Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. *Medicinal Liver Damage*. Moscow: NMHTs im. N.I. Pirogova; 2010. 64 p. (In Russ.).
9. Vuppalanchi R., Gotur R., Reddy K.R., Fontana R.J., Ghabril M., Kosinski A.S. et al. Relationship between Characteristics of Medications and Drug-Induced Liver Disease Phenotype and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1550–1555. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.016>.
10. Shulpeкова Yu. Drug-Induced Liver Lesions. *Vrach = The Doctor*. 2010;(7):13–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15198593>.
11. Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Lapshin A.V. Case of Severe Drug-induced Hepatitis, Caused by Longterm Cordarone Intake. *Rossiyskie meditsinskie vesti = Russian Medical News*. 2009;(2):78–83. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13031854>.
12. Trukhan D.I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology through the Prism of Comorbidity and Drug Safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Reference Book*. 2015;(1):26–31. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha-2015/1/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii-skvoz-prizmu-kom-orbolbos>.
13. Sledin D.E., Titov O.N. A Clinical Case of Drug-Induced Liver Damage, Provoked by Cordarone. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2019;(2):77–78. (In Russ.) Available at: <https://medconfer.com/files/archive/2019-02/2019-02-8-A-18537.pdf>.
14. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug Safety and Rational Pharmacotherapy in Gastroenterological Practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;(5):9–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20311471>.
15. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Buyeverova E.L. What Should Gastroenterologist Know on Statins? *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;(1):3–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21139020>.
16. Ushkalova E.A., Korovaykova E.A. Medicinal Liver Injuries Due to Antimicrobial Preparations Application. *Lechashchiy vrach*. 2012;(2):84–88. (In Russ.) Available at: <https://www.lvvrach.ru/2012/02/15435356>.
17. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Bueverova E.L. Hepatotoxicity of Antibacterial Agents in Clinical Practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;(3):207–216. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2015/3/cmac-2015-t17-n3-p207/>.
18. Ostroumova O.D., Pereverzov A.P., Pavlyeva E.E., Romanovsky R.R. Antibiotic-Associated Drug-Induced Liver Damage with Cholestasis: Actualization of Problem in COVID-19 Era. *Meditinskii alfavit = Medical Alphabet*. 2021;(1):31–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43>.
19. Novikov P.I., Burnevitch E.Z., Tikhonova N.Yu., Moiseev S.V. Hepatotoxicity of Antirheumatic Medications. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2013;(5):56–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22473222>.
20. Trukhan D.I. The Choice of a Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug from the Standpoint of the Prevention of NSAID Gastropathy and Drug Safety. *Consilium Medicum*. 2014;(8):14–19. (In Russ.) Available at: [https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014\\_8\\_gastro/vybor-nesteroidnogo-protivovospalitel'nogo-preparata-s-pozitsiy-profilaktiki-nppv-gastropatii-i-lekar](https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_8_gastro/vybor-nesteroidnogo-protivovospalitel'nogo-preparata-s-pozitsiy-profilaktiki-nppv-gastropatii-i-lekar).
21. Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Saliev K.G., Khomeriki S.G., Khaimenova T.Yu. Drugs-Induced Liver Injury Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Case Report and Clinical Insights. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):579–591. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-060>.

22. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M., Ivanushkina T.N. Frequency, Nature and Risk Factors of Drug-Induced Liver Damage in the Treatment of Newly Diagnosed Patients with Tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;(11):25–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20808780>.
23. Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Vinogradova T.I. Clinical Efficacy of Succinic Acid-Based Infusion Solutions in the Treatment of Liver Damage Caused by Anti-Tuberculosis Drugs. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;(8):50–56. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20658503>.
24. Баласянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(8):48–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24238306>.
25. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Vasilieva T.M., Strozhenkov M.M. Possibilities of Remaxol in Prevention of Toxic Hepatitis During Chemotherapy for Cancer Patients. *Voprosy onkologii = Oncology Issues*. 2013;(3):369–374. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20292115>.
26. Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Clinical Guidelines for the Correction of Hepatotoxicity Induced by Antitumor Therapy. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors*. 2020;10(3s2-2):52–65. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-40>.
27. Bezvulyak E.I., Basharin V.A., Epifantsev A.V., Kutsenko V.P., Seliverstov P.V. Prevention Options of Toxic Drug-Induced Liver Disease in Patients with Chemotherapy of Oncological Diseases. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(5):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-42-49>.
28. Pereverzev A.P., Ostrovskaya O.D. Antineoplastic Drugs and Drug-Induced Liver Damage with Cholestasis. *Meditinskij alfavit = Medical Alphabet*. 2020;1(19):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-47-54>.
29. Shevyakov M.A., Medvedeva T.V. Drug-Induced Liver Injuries Due to Treatment of Dermatomycoses (Review). *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems of Medical Mycology*. 2012;(1):9–12. (In Russ.) Available at: [https://mycology.szgmu.ru/files/MAPO\\_1\\_2012.pdf](https://mycology.szgmu.ru/files/MAPO_1_2012.pdf).
30. Sivopal Y.P. The Problem of Hepatotoxicity in Psychiatry. *Psichiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013;(1):29–32. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/psichiatriya\\_i\\_psikhofarmakoterapiya\\_im\\_p\\_b\\_ganushkina/psichiatriya\\_i\\_psikhofarmakoterapiya\\_im\\_p\\_b\\_ganushkina-01-2013/problema\\_gepatotoksichnosti\\_v\\_psichiatrii\\_j/](https://con-med.ru/magazines/psichiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psichiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2013/problema_gepatotoksichnosti_v_psichiatrii_j/).
31. Samylin I.A., Bulayev V.M., Shikh E.V. Medicinal Plants Having Hepatotoxic Activity. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2011;(4):49–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16757031>.
32. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. *Clinic, Diagnosis and Treatment of Major Hematological and Endocrine Diseases*. Novokuznetsk: Poligraphist; 2021. 174 p. (In Russ.) Available at: [http://www.nii-kpg.ru/docs/klinika\\_diagnostika\\_gematologicheskikh\\_i\\_endokrinnyh\\_2021.pdf](http://www.nii-kpg.ru/docs/klinika_diagnostika_gematologicheskikh_i_endokrinnyh_2021.pdf).
33. Li J., Fan J.G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):13–17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>.
34. Wong G.L., Wong V.W., Thompson A., Jia J., Hou J., Lesmana C.R.A. et al. Management of Patients with Liver Derangement During the COVID-19 Pandemic: An Asia-Pacific Position Statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):776–787. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30190-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30190-4).
35. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. Liver Injury Is Associated with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Retrospective Studies. *Hepatol Res*. 2020;50(8):924–935. <https://doi.org/10.1111/hepr.13510>.
36. Huang C., Li Q., Xu W., Chen L. Molecular and Cellular Mechanisms of Liver Dysfunction in COVID-19. *Discov Med*. 2020;30(160):107–112. Available at: <https://www.discoverymedicine.com/Chenlu-Huang/2020/10/mechanisms-of-liver-dysfunction-in-covid-19/>.
37. Javorac D., Grahovac L., Manić L., Stojilković N., Andelković M., Bulat Z. et al. An Overview of the Safety Assessment of Medicines Currently Used in the COVID-19 Disease Treatment. *Food Chem Toxicol*. 2020;144:111639. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111639>.
38. Ferron P.J., Gicquel T., Mégarbane B., Clément B., Fromenty B. Treatments in COVID-19 Patients with Pre-Existing Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Potential Threat for Drug-Induced Liver Injury? *Biochimie*. 2020;179:266–274. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.08.018>.
39. Rezaee H., Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Entezari-Maleki T., Asvad-i-Kermani T., Nouri-Vaskeh M. Drug-Drug Interactions with Candidate Medications Used for COVID-19 Treatment: An Overview. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(1):e00705. <https://doi.org/10.1002/prp2.705>.
40. Li D., Ding X., Xie M., Tian D., Xia L. COVID-19-Associated Liver Injury: From Bedside to Bench. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):218–230. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01760-9>.
41. Premkumar M., Kedarisetty C.K. Cytokine Storm of COVID-19 and Its Impact on Patients with and without Chronic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(2):256–264. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00055>.
42. Signorello A., Lenci I., Milana M., Grassi G., Baiocchi L. COVID-19 in Normal, Diseased and Transplanted Liver. *World J Gastroenterol*. 2021;27(20):2576–2585. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i20.2576>.
43. Satsangi S., Gupta N., Kodan P. Current and New Drugs for COVID-19 Treatment and Its Effects on the Liver. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):436–446. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00174>.
44. Ommati M.M., Mobasher A., Heidari R. Drug-Induced Organ Injury in Coronavirus Disease 2019 Pharmacotherapy: Mechanisms and Challenges in Differential Diagnosis and Potential Protective Strategies. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(7):e22795. <https://doi.org/10.1002/bbt.22795>.
45. Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Khaimenova T.Yu., Bordin D.S. Clinical Aspects of Liver Damage in COVID-19. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(15):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-18-23>.
46. Plotnikova E.Yu., Baranova E.N., Karyagina M.S., Vorosova O.A., Krasnov K.A. Case of severe liver damage in COVID-19. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(5):84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-84-91>.
47. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of Patients with Comorbidity During Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic. National Consensus Statement 2020. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
48. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver Injury in COVID-19: Management and Challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
49. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
50. 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. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(5):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-76-83>.
51. Abdulla S., Hussain A., Azim D., Abdullah E.H., Elawamy H., Nasim S. et al. COVID-19-Induced Hepatic Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020;12(10):e10923. <https://doi.org/10.7759/cureus.10923>.
52. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C. et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1561–1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>.
53. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
54. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>.
55. Ghoda A., Ghoda M. Liver Injury in COVID-19 Infection: A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(7):e9487. <https://doi.org/10.7759/cureus.9487>.
56. Shokri Afra H., Amiri-Dashatani N., Ghorbani F., Maleki I., Rezaei-Tavirani M. Positive Association between Severity of COVID-19 Infection and Liver Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(4):292–304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7682972/>.
57. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
58. 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. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
59. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases in Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451–453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>.
60. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M., Grazia Alessio M., Gianattati 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. <https://doi.org/10.1111/liv.14601>.
61. Bzeizi K., Abdulla M., Mohammed N., Alqamish J., Jamshidi N., Broering D. Effect of COVID-19 on Liver Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):10599. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89513-9>.
62. Singh A., Hussain S., Antony B. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Clinical Outcomes in Patients with COVID-19: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):813–822. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.019>.
63. Feng G., Zheng K.I., Yan Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D. et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):18–24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>.

64. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S. et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
65. Nasa P, Alexander G. COVID-19 and the Liver: What Do We Know So Far? *World J Hepatol*. 2021;13(5):522–532. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i5.522>.
66. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Salikova S.P., Gubonina I.V. et al. Management of Patients with Digestive Diseases During the COVID-19 Pandemic. Clinical Practice Guidelines by the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSM SIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2<sup>nd</sup> ed.). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(3):5–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-52>.
67. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A. et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes COVID-19 May Cause Liver Damage after 2019-nCoV Infection. *bioRxiv*. 2020;2020.02.03.931766. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
68. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
69. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
70. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
71. Amiri-Dashatani N., Koushki M., Ghorbani F., Naderi N. Increased Inflammatory Markers Correlate with Liver Damage and Predict Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(4):282–291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7629867/>.
72. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H. et al. Longitudinal Characteristics of Lymphocyte Responses and Cytokine Profiles in the Peripheral Blood of SARS-CoV-2 Infected Patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
73. Zhong P., Xu J., Yang D., Shen Y., Wang L., Feng Y. et al. COVID-19-Associated Gastrointestinal and Liver Injury: Clinical Features and Potential Mechanisms. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):256. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>.
74. Wu H., Liu S., Luo H., Chen M. Progress in the Clinical Features and Pathogenesis of Abnormal Liver Enzymes in Coronavirus Disease 2019. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(2):239–246. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00126>.
75. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does Comorbidity Increase the Risk of Patients with COVID-19: Evidence from Meta-Analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049–6057. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>.
76. Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus Disease 2019 and Prevalence of Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis. *Liver Int*. 2020;40(6):1316–1320. <https://doi.org/10.1111/liv.14465>.
77. Sharma A., Jaiswal P., Kerakhan Y., Saravanan L., Murtaza Z. et al. Liver Disease and Outcomes among COVID-19 Hospitalized Patients – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2021;21:100273. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.10.001>.
78. Wijarnpreecha K., Ungprasert P., Panjawatana P., Harnois D.M., Zaver H.B., Ahmed A., Kim D. COVID-19 and Liver Injury: A Meta-Analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(7):990–995. <https://doi.org/10.1097/MEG.00000000000001817>.
79. Lippi G., de Oliveira M.H.S., Henry B.M. Chronic Liver Disease Is Not Associated with Severity or Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Pooled Analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1):114–115. <https://doi.org/10.1097/MEG.00000000000001742>.
80. 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):584–599. <https://doi.org/10.1111/apt.15916>.
81. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19) (Draft). Version 12 (XX.07.2021)*. Moscow; 2021. 235 p. (In Russ.) Available at: <https://profilaktika.su/12-versiya-metodicheskikh-rekomendatsij-po-koronavirusu/>.
82. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M. COVID-19 and the Liver. *J Hepatol*. 2020;73(5):1231–1240. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.006>.
83. Ilchenko L.Yu., Okovity S.B. Remaxol: Mechanisms of Action and Application in Real Clinical Practice. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21>.
84. Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: Mechanisms of Action and Application in Real Clinical Practice. Part II. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(3):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>.
85. 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. 2013;85(1):56–61. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;85(1):56–61. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31198>.
86. Stelmakh V.V., Kozlov V.K. Metabolic Correction of Dyslipidemia in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a New Therapy Policy. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;85(4):71–76. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31253>.
87. Stelmakh V.V., Kovalenko A.L., Kozlov V.K. Efficiency of the Preparation "Remaxol, Solution for Infusions" in the Therapy of Patients with the Syndrome of Intrahepatic Cholestasis in Chronic Diffusion Diseases of the Liver. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(4):89–98. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/598>.
88. Sundukov A.V., Melnikov L.V., Alikeeva G.K., Vdovina E.T., Safullina N.Kh. Hepatoprotective Therapy for Diffusion Liver Diseases in HIV-Infected Patients. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):112–116. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/621>.
89. Tarasova L.V., Tsyanova Yu.V., Sidyakina E.S. Emphasis on Infusion Therapy with a Polyionic Succinate-Methionine Complex in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Farmateka*. 2021;(2):105–109. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2021.2.105-109>.
90. Baranova I.P., Zykova O.A., Krasnova L.I., Romantsov M.G., Nikol'skaya M.V., Aftaeva L.N. Efficiency of Remaxol in Preventing Unwanted Side Effects of the Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;76(11):44–46. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/139/137>.
91. Maksimov M.L., Shindina T.S., Kropova O.E. Hepatoprotective and Infusion Therapy in Patients with Inflammatory Liver Diseases. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2018;2(7–II):82–87. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gepatoprotektornaya\\_infuzionnaya\\_terapiya\\_pacientov\\_svospalitelynymi\\_zabolevaniyami\\_pecheni/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gepatoprotektornaya_infuzionnaya_terapiya_pacientov_svospalitelynymi_zabolevaniyami_pecheni/).
92. Permitina M.I., Ratnikova L.I. Antioxidant Therapy for Chronic Viral Hepatitis C. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Ural'skiy region = Proceedings of Higher Educational Institutions. Ural Region*. 2020;(3):68–70. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45675060>.
93. Sukhanov D.S., Okovity S.V., Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Pavlova M.V. Hepatotropic Therapy in Treatment of Liver Injury. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2012;57(5–6):41–52. (In Russ.) Available at: <https://www.abantibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/440>.
94. Ilchenko L.Yu., Olsanova R.S., Fedorov I.G. Applications of Remaxol in Hepatotoxic Lesions. *Terapiya = Therapy*. 2015;(2):72–79. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31791>.
95. Baranova I.P., Zykova O.A., Krasnova L.I., Romantsov M.G., Nikol'skaya M.V., Aftaeva L.N. Efficiency of Remaxol in Preventing Unwanted Side Effects of the Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental & Clinical Pharmacology*. 2013;76(11):44–46. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/139/137>.
96. Tarasova L.V., Aryamkina O.L., Volkova T.V. Experience in Treating Drug-Induced Liver Injury. *RMZh = RMJ*. 2020;(11):35–38. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Opty\\_lecheniya\\_lekarstvennogo\\_poragheniya\\_pecheni/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Opty_lecheniya_lekarstvennogo_poragheniya_pecheni/).
97. Shilov V.V., Shikalova I.A., Vasilev S.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V. Characteristics of the Pharmacological Treatment of Toxic Liver Damage in Patients with an Alcohol Abused Syndrome and an Acute Severe Ethanol Poison. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;(1):45–48. (In Russ.) Available at: <https://www.mediaspersa.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psichiatrii-im-s-s-korsakova/2012/1/031997-7298201217>.
98. Sukhanov D.S., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V., Vasil'eva S.N., Vitovskaya M.L. The Hepatoprotective Activity of Remaxol and S-Adenosyl-L-Methionine for Liver Damage Caused by Reserve-Series Antituberculosis Drugs. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology*. 2013;(2):25–29. (In Russ.) Available at: <https://www.mediaspersa.ru/issues/arkhiv-patologii/2013/2/1000419552013021025>.
99. Bezborodova O.A., Nemtsova E.R., Veneklitsa Yu.B., Yakubovskaya R.I., Aleksandrova L.N., Kovalenko A.L. Experimental Study of Remaxol as a Drug for Supportive Therapy in Traditional and High-Dose Treatment

- of Tumors. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental & Clinical Pharmacology*. 2013;76(5):18–22. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/69/67>.
100. Shilov V.V., Shikalova I.A., Vasiliev S.A., Batotsyrenov B.V., Andrianov A.Yu. Correction of Metabolic Disorders During the Treatment of Alcohol-Induced Liver Injuries in Patients with Acute Alcoholic Intoxication. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2013;(2):45–48. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18801184>.
101. Pavelkina V.F., Uskova Yu. G. Comparative Effectiveness of the Detoxification Activity of Remaxol and Essentiale N in Treatment of Chronic Viral Hepatitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental & Clinical Pharmacology*. 2015;(19):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2014-77-12-17-21>.
102. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: Clinic, Diagnostics, Treatment. Guidelines for Therapists, 3<sup>rd</sup> version. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
103. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V., Krivosheev A.B., Sas E.I., Eremina E.Yu. et al. Adult Alcoholic Liver Disease.
104. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Eremina E.Yu., Krivosheev A.B., Sas E.I., Tarasova L.V. et al. Clinical Recommendations: Alcoholic Liver Disease in Adult. *Terapiya = Therapy*. 2020;(4):10–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.4.10-35>.
105. Orlov Yu.P., Govorova N.V. Role of Succinates in Critical Conditions. *Obshchaya reanimatologiya = General Reumatology*. 2014;10(6):65–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>.
106. Lukyanov S.A., Shapovalov K.G., Malyarchikov A.V., Kozlova E.S., Mamkina E.A., Konnov D.Yu. Specific Parameters of Respiratory Support in Severe Forms of Influenza A/H1N1/09 in 2019. *Vestnik anestezioligi i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(3):88–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-88-89>.
107. Shapovalov K.G., Tsydenpilov G.A., Luk'yanov S.A., Trusova Yu.S., Konnov V.A. Prospects for the Use of Succinates in Treating Severe Course of New Coronavirus Infection. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2020;83(10):40–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43>.

### 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](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**Давыдов Евгений Леонардович**, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; [devgenii@bk.ru](mailto:devgenii@bk.ru)

### Information about the authors:

**Dmitry I. Trukhan**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**Evgeny L. Davyдов**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, [devgenii@bk.ru](mailto:devgenii@bk.ru)

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-122-134>

Обзорная статья / Review article

## Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей

И.В. Маев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, ProRekt-02@msmsu.ru

Д.С. Бордин<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>, d.bordin@mknc.ru

Т.А. Ильчишина<sup>4</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0002-2327-5248>, ita17@mail.ru

Ю.А. КучерявыЙ<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, proped@mail.ru

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

<sup>2</sup> Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

<sup>3</sup> Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

<sup>4</sup> СМ-клиник; 195279, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ударников, д. 19

<sup>5</sup> Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

### Резюме

В структуре заболеваний органов желудочно-кишечного тракта патология гепатобилиарной системы в настоящее время занимает второе место по частоте выявления. Этапность заболеваний билиарной системы можно объединить в так называемый билиарный континуум, когда у одного пациента наблюдается последовательное развитие патогенетически связанных заболеваний билиарного тракта. Прогрессирующее течение функциональных моторно-тонических расстройств желчевыводящих путей постепенно ведет к развитию органической патологии, включая хронический холецистит, последующее развитие желчнокаменной болезни и возможные постхолецистэктомические осложнения. Среди болезней билиарной системы одним из часто устанавливаемых диагнозов является хронический холецистит, развитие которого связывают с повторными атаками острого воспаления или длительным раздражающим воздействием крупных камней желчного пузыря. Клиническая картина хронического холецистита и других патологий, входящих в спектр билиарного континуума, во многом зависит от сопутствующей дискинезии. Выделяют несколько направлений лечения патологий желчевыводительной системы: диетотерапия, медикаментозное, эндоскопическое и хирургическое лечение. Согласно последним рекомендациям, важнейшим направлением в современной терапии заболеваний желчевыводящей системы являются восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта и нормализация физико-химических свойств желчи. Центральное место в терапии заболеваний билиарного континуума отведено спазмолитическим препаратам. Назначение спазмолитиков рекомендуется с целью купирования билиарной боли и диспептических явлений, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры, а также для сдерживания воспалительного процесса вследствие уменьшения высвобождения провоспалительных субстанций. В данной статье подробно описана актуальность восстановления моторной функции билиарного тракта и нормализации физико-химических свойств желчи.

**Ключевые слова:** билиарные заболевания, спазм сфинктера Одди, холецистит, спазмолитики, мебеверин

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

**Для цитирования:** Маев И.В., Бордин Д.С., Ильчишина Т.А., КучерявыЙ Ю.А. Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей. *Медицинский совет*. 2021;(15):122–134. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-122-134>.

## The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases

Igor V. Maev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, ProRekt-02@msmsu.ru

Dmitry S. Bordin<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>, d.bordin@mknc.ru

Tatiana A. Ilchishina<sup>4</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0002-2327-5248>, ita17@mail.ru

Yury A. Kucheryavyj<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, proped@mail.ru

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

<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

<sup>3</sup> Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

<sup>4</sup> CM-Clinics; 19, Udarnikov Prospect, St Petersburg, 195279, Russia

<sup>5</sup> Ilyinskiy Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia

### Abstract

In the structure of gastrointestinal diseases, the pathology of the hepatobiliary system currently ranks second in frequency of occurrence. The stages of diseases of the biliary system can be combined into the so-called “biliary continuum”, when one

patient has a consistent development of pathogenetically related diseases of the biliary tract. The progressive course of functional motility disorders of the biliary tract gradually leads to the development of organic pathology, including chronic cholecystitis, the subsequent development of gallstone disease and possible postcholecystectomy complications. Among the diseases of the biliary system, one of the most frequently used diagnoses is chronic cholecystitis. The development of chronic cholecystitis is associated with repeated attacks of acute inflammation or prolonged irritation of large gallstones. The clinical aspects of chronic cholecystitis and other pathologies included in the the «biliary continuum» largely depends on concomitant dyskinesia. There are several directions for the treatment of pathologies of the biliary system: diet therapy, medication, endoscopic and surgical treatment. According to the latest guidelines, the most important direction in modern therapy of diseases of the biliary system is the restoration of the motility of the biliary tract and the normalization of the physicochemical properties of bile. The central place in the treatment of diseases of the "biliary continuum" is given to antispasmodic drugs. The administration of antispasmodics is recommended in order to relieve biliary pain and dyspeptic symptoms caused by spasm of smooth muscles, as well as to control the inflammatory process due to a decrease in the release of pro-inflammatory substances. This article describes in detail the importance of the recovery of the biliary tract motor activity and the improvement of the physico-chemical properties of bile acids.

**Key words:** biliary diseases, spasm of the sphincter of Oddi, cholecystitis, antispasmodics, mebeverine

**For citation:** Maev I.V., Bordin D.S., Ilchishina T.A., Kucheryavyy Yu.A. The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(15):122–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-122-134>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним комплексным региональным и глобальными медицинскими статистических исследований, доля болезней органов пищеварения в структуре общей заболеваемости остается стабильно высокой, демонстрируя тенденцию к росту [1, 2].

В целом распространенность болезней органов пищеварения за последние десятилетия выросла более чем в 2,5 раза, а коэффициент смертности от данных заболеваний – более чем в 1,5 раза. Изменения коснулись не только частоты встречаемости, но также структуры и патоморфоза патологии желудочно-кишечного тракта: стала преувеличивать патология верхних отделов, наблюдается нивелирование половых различий, происходит расширение возрастных границ формирования патологии [3].

В структуре заболеваний органов желудочно-кишечного тракта патология гепатобилиарной системы в настоящее время занимает второе место по частоте встречаемости, уступая лишь хроническим гастритам и дуоденитам во всех возрастных категориях<sup>1</sup>. В свою очередь, именно рост патологии билиарной системы, наряду с увеличением потребления алкоголя, рассматривается как основной фактор риска увеличения заболеваемости панкреатитом в странах Европы [4].

В качестве ведущей причины заболеваний билиарного тракта рассматриваются социально-экономические характеристики, прежде всего сидячий образ жизни, низкая физическая активность и вестернизация диеты, что особенно прослеживается в восточных странах [5].

Дополнительным аргументом, определяющим медико-социальную значимость болезней желчевыделительной системы, служит охват этой патологией всех возрастных групп населения. Кроме того, патология желчного пузыря

(ЖП) (полипы  $\geq 5$  мм) является независимым фактором риска колоректальных неоплазий, увеличивая риски новообразований на 79% [6]. А в случае функциональных расстройств часто наблюдаются неспецифичность клинических проявлений, длительность течения, высокая обращаемость больных за медицинской помощью и значительное снижение качества жизни пациентов, что приводит к развитию выраженной социальной дезадаптации [7].

## БИЛИАРНЫЙ КОНТИНУУМ

Аномалии развития ЖП и желчных путей рассматриваются в качестве одной из этиопатогенетических причин вторичных дисфункциональных расстройств билиарного тракта. Нарушенные нейрогуморальные механизмы регуляции билиарной системы приводят к застою и сгущению желчи с нарушением ее физико-химических свойств и биохимического состава. Дисхолия вызывает изменение состояния местных тканевых структур ЖП, поражение его нервных элементов, затем слизистой и мышечной оболочек. Также возникают местные нарушения кровообращения, и развивается нейрогенная дистрофия, а затем серозный отек стенки органа [8].

Дисфункции ЖП и сфинктерного аппарата желчевыделяющих путей (ЖВП) в сочетании с дисхолией способствуют развитию асептического воспаления в слизистой оболочке – хронического холецистита. А в дальнейшем при снижении адаптационных механизмов регуляции желчеобразования и желчеотделения происходит проникновение инфекции в желчевыделяющую систему восходящим (из кишечника), гематогенным (из большого круга кровообращения) и лимфогенным (при воспалительных процессах в малом тазу, аппендиците, нагноительных заболеваниях легких) путями [2].

В свою очередь, хронический воспалительный процесс в полости ЖП (в первую очередь хронический бескаменный холецистит) и любые заболевания гепатобили-

<sup>1</sup> НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента. *Болезни органов пищеварения. Цифры и факты*. Режим доступа: <https://niioz.ru/news/bolezni-organov-pishchevareniya-tsifry-i-fakty/>.

● Рисунок 1. Этапность прогрессирования билиарной патологии  
 ● Figure 1. Staging of progression of biliary pathology



арной системы, при которых наблюдается холестаз (например, дисфункция сфинктера Одди, врожденные и приобретенные аномалии ЖП и желчевыводящих протоков), рассматриваются как этиологические факторы желчнокаменной болезни [9, 10].

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) развивается у 10–15% населения в странах с западным стилем жизни, в т. ч. и в России [9]. В настоящее время стандартным вмешательством при клинических проявлениях ЖКБ во всем мире стала лапароскопическая холецистэктомия, которая выполняется в 93% случаев всех холецистэктомий [11]. Однако несмотря на совершенствование оперативной техники, одной из ключевых проблем, связанных с проведением холецистэктомий, является персистирование дооперационных гастроинтестинальных абдоминальных симптомов после хирургического вмешательства, а также их появление *de novo* [12]. В клинической практике данные явления чаще всего описываются термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС).

● Таблица 1. Этиопатогенетические факторы функциональных расстройств билиарного тракта [8]  
 ● Table 1. Etiopathogenetic factors of functional disorders of the biliary tract [8]

Первичные факторы	Вторичные факторы
<ul style="list-style-type: none"> <li>Наследственная предрасположенность (ферментативные дефекты синтеза солюбилизантов желчи, синдром Жильбера);</li> <li>Врожденная патология желчевыводительной системы (слабость гладкой мускулатуры ЖП, аномалии строения ЖП, ЖВП);</li> <li>Конституционная предрасположенность (астенический тип телосложения или ожирение);</li> <li>Пожилой возраст (снижение чувствительности мышц ЖП и сфинктера Одди к нейрогормональным стимулам);</li> <li>Нарушение регуляции вегетативной нервной системы (дискоординация ЖП и сфинктеров желчевыводительной системы – сфинктера Одди, сфинктера Люткенса)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хронические заболевания ЖКТ (гастрит, дуоденит, колит, илеит, язвенная болезнь, целиакия, гепатит);</li> <li>Хронические воспалительные процессы органов брюшной полости и малого таза (аднексит, киста яичника, пиелонефрит и др.);</li> <li>Инфекции (бактериальные, вирусные, глистные, паразитарные, лямблиоз);</li> <li>Гормональные расстройства (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, гиперэстрогенемия (в т. ч. при беременности), ожирение);</li> <li>Послеоперационные состояния – холецистэктомия (в случае развития функциональных расстройств сфинктера Одди), резекция желудка, кишки, наложение анастомозов, vagotomия;</li> <li>Аллергические заболевания;</li> <li>Психоэмоциональные перегрузки;</li> <li>Гиподинамия;</li> <li>Алиментарные нарушения (пища, бедная растительными волокнами, а также с избытком углеводов и животных белков, нерегулярное питание, переедание, быстрая еда, голодание с резкой редукцией массы тела, длительное парентеральное питание);</li> <li>Применение лекарственных препаратов (пероральные контрацептивы, препараты для нормализации липидного обмена, цефтриаксон, производные сандостатина), приводящих к нарушению реологических свойств желчи</li> </ul>

Вышеперечисленную этапность заболеваний билиарной системы можно объединить в так называемый билиарный континуум (рис. 1), когда у одного пациента наблюдается последовательное развитие патогенетически связанных заболеваний билиарного тракта. Перманентное прогрессирующее течение функциональных моторно-тонических расстройств ЖВП постепенно ведет к развитию органической патологии, включая хронический холецистит, последующее развитие ЖКБ и возможные постхолецистэктомические осложнения [13, 14].

Спазм сфинктера Одди можно считать своего рода триггером билиарных заболеваний. Спастическая дискинезия сфинктерного аппарата способна приводить к нарушению оттока желчи и, как следствие, формированию

застоя с последующим прогрессированием – литогенезом. Существует большой спектр первичных и вторичных причин, которые обусловливают высокую распространенность функциональных расстройств билиарного тракта (ФРБТ) [8] (табл. 1).

## ХРОНИЧЕСКИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Среди болезней билиарной системы центральное место принадлежит хроническому холециститу, развитие которого связывают с повторными атаками острого воспаления или длительным раздражающим воздействием при наличии крупных камней, в результате чего развиваются атрофия слизистой оболочки и фиброз стенки ЖП [11].

В первой половине XX в. в иностранной литературе встречался термин «синдром хронического некалькулезного холецистита» и описывались 6 характерных клинических симптомов данного состояния [15]. Сегодня в зарубежной литературе хронический бескаменный

холецистит (ХБХ) как нозологическая форма, как правило, отдельно не выделяется. Его рассматривают как физико-химическую стадию холестеринового калькулеза, при которой необходимо назначать превентивную терапию с целью предотвращения образования истинных камней.

В отечественной литературе ХБХ определяется как хроническое воспаление ЖП, являющееся, как правило, следствием неизлеченного острого холецистита, в т. ч. паразитарной этиологии, но может с самого начала протекать как хронический процесс вследствие инфицирования желчи, хронического нарушения оттока желчи из ЖП с прогрессированием воспалительного процесса, утолщением и фиброзированием стенок ЖП и присоединением вторичных моторных нарушений [16] (рис. 2).

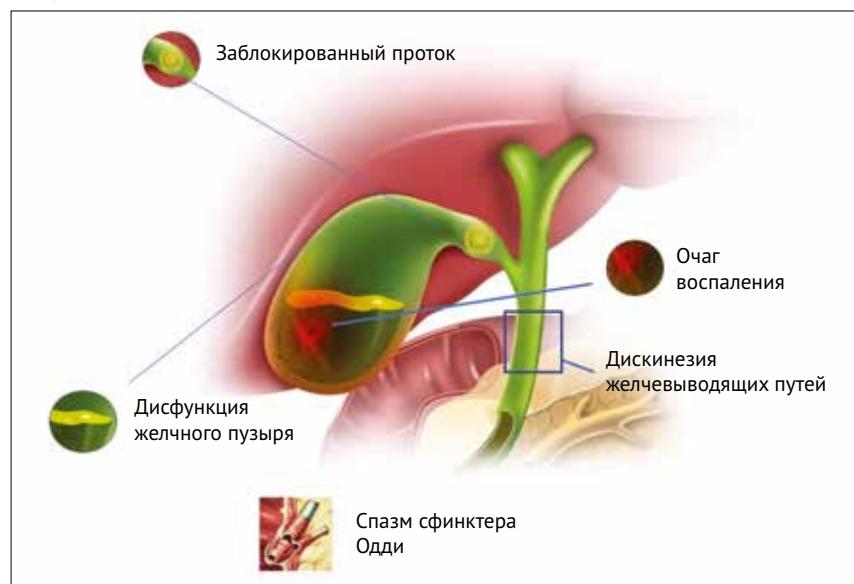
Можно выделить несколько групп патологических состояний, при которых существует угроза развития бескаменного холецистита [11]:

- кишечные бактериальные инфекции, острые инфекции вирусами гепатита А, В, цитомегаловирусом и др., паразитозы и инвазия простейших, поражающих печень и желчные пути;
- тяжелые системные заболевания, протекающие с нарушением кровообращения и снижением иммунной защиты: инсульт, сепсис, тяжелые травмы и ожоги, коллагенозы и васкулиты, серповидноклеточная анемия, сеансы химиотерапии;
- структурные изменения желчных путей, препятствующие нормальному оттоку желчи: кисты холедоха, стриктуры ампулы фатерова сосочка, увеличение регионарных лимфоузлов;
- тяжелые нарушения моторики желчных путей (при введении опиоидов, аналогов стоматостатина);
- при аутоиммунных заболеваниях желчных путей (лимфоплазмоцитарный холецистит);
- при ксанторенаталезе ЖП. Избыточное накопление липидов в макрофагах стенки ЖП может сопровождаться хроническим воспалением и локальным утолщением стенки.

Значительную роль в патогенезе ХБХ имеют дисфункции ЖП и сфинктерного аппарата ЖВП, которые возникают в результате стресса, гиподинамики, переедания, а также нарушений моторно-тонической функции ЖП, что в сочетании с дисхолией, как было сказано ранее, способствует развитию асептического воспаления в слизистой оболочке. Особого внимания требуют больные с холестатическими формами дискинезии билиарного тракта (застойный ЖП в сочетании со спазмом сфинктера Одди) [17].

Хроническому холециститу свойственно длительное прогрессирующее течение с чередованием периодов обострений и ремиссий. ХБХ встречается значительно реже калькулезных форм и имеет менее выраженные клинические проявления. Ввиду отсутствия строгой

Рисунок 2. Причины возникновения холецистита  
Figure 2. Cholecystitis causes



специфики клинических признаков и низкой чувствительности скрининговых методик визуализации билиарного тракта ФРБТ и ХБХ довольно сложно дифференцировать не только между собой, но и с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [16].

Типичная клиника билиарных расстройств характеризуется наличием болевого абдоминального синдрома (синдром правого подреберья) или билиарной боли в случае функциональных расстройств [18]. Однако у 1/3 больных отмечаются атипичные формы течения заболевания, так называемые маски билиарных нарушений [19]:

- Кардиалгическая – характеризуется длительными тупыми болями в предсердной области, экстрасистолией, возникающей после обильной еды, нередко в положении лежа;
- Диспепсическая – тяжесть и распирание в верхних отделах живота, отрыжка, тошнота, вздутие живота, иногда горечь, металлический вкус во рту;
- Невротическая – желчный характер; больные склонны к ипохондрии, тревоге, мнительности;
- Тиреотоксическая – раздражительность, сердцебиение, бессонница, трепет пальцев, потливость, блеск глаз;
- Ревматическая – невралгия правого тройничного нерва и так называемые ревматоидные боли в правом плечевом или правом коленном суставах, исчезающие после холецистэктомии;
- Фтизиатрическая – комбинация субфебрилитета, быстрой утомляемости, потливости;
- Аллергическая – хроническая рецидивирующая крапивница, отек Квинке. Особенно часто такие проявления бывают при лямблиозном поражении ЖВП.

Сочетание разнообразных рецидивирующих болей в правом подреберье и симптомов диспепсии при отсутствии очевидных структурных нарушений со стороны ЖВП получили название билиарной диспепсии. Данный термин не имеет общемирового признания, не отражен в консенсусных документах, но используется в клинической практике и в публикациях последних лет [16, 20].

Клиническая картина хронического холецистита и других патологий, входящих в спектр билиарного континуума, во многом зависит от сопутствующей гипер- или гипокинетической дискинезии, соответственно, от усиления или ослабления моторно-тонических функций ЖП, желчных протоков и сфинктеров, отсутствия или наличия камней, их расположения в желчевыводящей системе, осложнений хронического холецистита и наличия у пациента сопутствующих заболеваний [14]. Именно поэтому важнейшим направлением в современной терапии заболеваний желчевыводящей системы являются не просто устранение спазма сфинктера Одди, а восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта (ЖВП и сфинктера Одди) и нормализация физико-химических свойств желчи.

## ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ БИЛИАРНОГО КОНТИНУУМА

Выделяют несколько направлений лечения патологий желчевыделительной системы: диетотерапия, медикаментозное, эндоскопическое и хирургическое лечение. Учитывая тесные взаимосвязи нарушений функции ЖКТ с психопатологическими нарушениями, фармакотерапия может предусматривать не только применение препаратов, используемых в гастроэнтерологической практике, но и их комбинацию с психотропными средствами. Необходимо отметить, что положительный эффект от консервативной терапии наблюдается у 75% пациентов [21]. Поэтому в большинстве случаев при хроническом течении заболеваний следует отдавать предпочтение консервативным методам терапии за исключением наличия сформированных рентген-позитивных конкрементов в ЖП, способных спровоцировать обструкцию.

Согласно последним отечественным рекомендациям, значимое место в современной терапии желчевыводящей системы занимает восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта (ЖВП и сфинктера Одди) и нормализация физико-химических свойств желчи. Задача – не только улучшить текущее качество жизни пациентов, но и предотвратить прогрессирование заболевания [9, 11].

В качестве средств первой линии терапии следует определять спазмолитические препараты. Назначение спазмолитиков рекомендуется с целью купирования билиарной боли и диспептических явлений, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры, а также для сдерживания воспалительного процесса вследствие уменьшения высвобождения провоспалительных субстанций. При дисфункции ЖП точкой приложения спазмолитиков служит как сфинктер пузырного протока, так и сама мышечная стенка ЖП, а в случае дисфункции сфинктера Одди – мышечные компоненты сфинктерного аппарата [22].

В зависимости от патологии антиспастические препараты могут назначаться:

- курсом не менее 1 мес.;
- до момента разрешения симптомов;
- до проведения оперативного лечения.

Выделяют спазмолитики, воздействующие на этапе проведения нервного импульса (нейротропные) и на гладкомышечные клетки (миотропные).

Из-за неспецифичности и системности холиноблокирующего действия нейротропных спазмолитиков большинство препаратов этой группы вызывают атропиноподобные нежелательные побочные реакции, в связи с чем в настоящее время ограничено применяются в гастроэнтерологии [23]. Экспертами отмечено, что более предпочтительно применение спазмолитиков с минимально выраженными системными эффектами, в частности, указана молекула селективного миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида (по 200 мг 2 раза в день внутрь) [11].

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕБЕВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА ПРИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Анализ литературы свидетельствует, что начиная с 1965 г., после внедрения в клиническую практику, были проведены многочисленные исследования по оценке эффективности и безопасности Дюспаталина при лечении различных заболеваний ЖКТ.

Экспериментальные работы показали, что мебеверин обладает уникальным механизмом действия, реализующим два эффекта. Первый из них сводится к блокаде быстрых натриевых каналов клеточной мембранны миоцита, что нарушает процессы поступление натрия в клетку, замедляет процессы деполяризации и прекращает вход кальция в клетку через медленные каналы. В результате снижаются процессы фосфорилирования миозина и снимается спазм мышечного волокна (антиспастический эффект). Второй эффект обусловлен снижением пополнения внутриклеточных кальциевых депо, что приводит лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гиперполяризации. Последняя предупреждает развитие гипотонии мышечной стенки. Таким образом, Дюспаталин убирает спазм, но не препятствует сокращению в ответ на соответствующие холинергические стимулы, что исключает атонию сфинктера и позволяет избежать заброса кишечного содержимого в ЖВП. Препарат также не вызывает атонии ЖВП и ЖП, они сокращаются в ответ на импульсы буждающего нерва, и тем самым координируется их моторика со сфинктером Одди для полноценного участия в пищеварительном процессе. Этот эффект мебеверина выгодно отличает его от действия других миотропных спазмолитиков, вызывающих длительную гипотонию [24].

Кроме того, для Дюспаталина характерно быстрое развитие эффекта. При пероральном приеме мебеверин на 90% абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и активно метаболизируется до вератровой кислоты и спирта мебеверина, начинает работать уже через 15 мин после приема [9].

Сравнительное исследование мебеверина с традиционно используемым спазмолитическим препаратом Но-шпой (дротаверина гидрохлоридом) выявило преимущество спазмолитической терапии Дюспаталином при

функциональной билиарной патологии, что проявлялось более выраженной положительной динамикой в купировании абдоминальной боли независимо от ее характера и интенсивности, ликвидации диспепсических расстройств, цитолитического и холестатического синдромов [25]. Так, заметное уменьшение боли в правом подреберье и дискомфорта отмечалось уже на 2–3-й день приема Дюспаталина, при этом у 32% пациентов боли полностью прекратились. К 8-му дню терапии жалобы на боль отсутствовали у всех больных, принимавших Дюспаталин. На фоне приема Дюспаталина диспепсические расстройства, метеоризм и запоры исчезли гораздо раньше, быстрее восстановился аппетит.

Данное преимущество в эффектах вероятнее всего связано с избирательным действием Дюспаталина в отношении сфинктера Одди.

У пациентов, принимающих Но-шпу, отмечалась более низкая дневная активность, были частыми жалобы на общую слабость, отсутствие стула и плохой аппетит,

что обусловлено генерализованным эффектом данного спазмолитика на всю гладкую мускулатуру. Кроме того, непродолжительный спазмолитический эффект Но-шпы требует ее более частого приема, тогда как капсулы Дюспаталина пролонгированного действия обладают дополнительным преимуществом – простым и удобным приемом дважды в день [25].

Другие неселективные миотропные спазмолитики группы М-холинолитиков (например, гиосцина бутилбромид) не имеют избирательности в отношении сфинктера Одди, имеют отсроченный, но длительный антихолинергический эффект, могут увеличивать частоту сердечных сокращений, сопровождаться сухостью во рту, запором, затруднением мочеиспускания, неясностью зрения (табл. 2) [26].

Таким образом, только на фоне применения Дюспаталина мы вправе ожидать сохранение нормальной перистальтики после подавления гипермоторики с крайне редким развитием побочных эффектов.

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика миотропных спазмолитиков [26]

● **Table 2.** Comparative characteristics of myotropic antispasmodic drugs [26]

Показатель	Системные (неселективные) миотропные спазмолитики		Селективные
	М-холинолитики	Дротаверин, папаверин	Мебеверин
Селективность в отношении ЖКТ	Атропиноподобные средства, препараты красавки – неселективны. Пирензепин, гиосцина бутилбромид – не строго селективны	Неселективны	Действуют только на гладкомышечную клетку ЖКТ и ЖВП
Механизм действия	Атропин блокирует как центральные, так и периферические М-холинорецепторы. Пирензепин – M1-рецепторы, Гиосцина бутилбромид – M1, M3-рецепторы	Ингибитор фосфодиэстеразы	Двойной механизм действия блокирует натриевые каналы и препятствует развитию спазма, блокирует депо кальция и препятствует развитию атонии
Фармакокинетика	Всасывается из ЖКТ, широко распределяется в организме, проникает через гематоэнцефалический барьер. Гиосцина бутилбромид не проникает через гематоэнцефалический барьер, низкая биодоступность	Всасывается из ЖКТ, широко распределяется в организме	Нет системного действия, метаболизируется на уровне гладкомышечной клетки и в печени
Фармакологические эффекты	Уменьшает секрецию слюнных, желудочных, бронхиальных, потовых желез. Снижает тонус гладких мышц внутренних органов (в т. ч. бронхов, пищеварительной системы, уретры, мочевого пузыря). Мидриаз, паралич аккомодации	Понижает тонус и уменьшает сократительную деятельность гладких мышц внутренних органов. Расширяет кровеносные сосуды, способствует увеличению кровотока, в т. ч. церебрального	Прямое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ, не влияет на нормальную перистальтику кишечника
Тропность в отношении сфинктера Одди	Нет избирательности в отношении сфинктера Одди. Действуют, но не избирательно	Нет избирательности. Действуют, но не избирательно	В 20–40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди
Побочные эффекты	Отсроченный, но длительный антихолинергический эффект, сухость во рту, тахикардия, запор, затруднение мочеиспускания, неясность зрения	Тошнота, запор, сонливость, повышенная потливость, аритмии, полная или частичная атриовентрикулярная блокада, сердцебиение, чувство жара, снижение артериального давления, угнетение дыхательного центра	Крайне редкие, в случае гиперчувствительности
Противопоказания	Глаукома, аденома предстательной железы, повышенная чувствительность к атропину, атония кишечника, вязкая мокрота, тахиаритмия и др.	Нарушения атриовентрикулярной проводимости, глаукома, бронхобструктивный синдром, кома. С осторожностью применять у пожилых лиц с выраженным атеросклерозом коронарных артерий, при нарушении функции печени и почек, гипертрофии предстательной железы	Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность

В настоящий момент накоплена большая база исследований Дюспаталина при билиарной патологии. Опубликованные результаты исследований демонстрируют эффективность Дюспаталина в купировании боли, связанной с дисфункцией ЖП и сфинктера Одди, в т. ч. после холецистэктомии, у больных на физико-химической и клинически выраженной стадиях ЖКБ, а также при билиарном сладже [12, 27–30].

В исследовании И.В. Маева и др. [27] проводилась сравнительная оценка эффективности мебеверина в составе стандартной терапии пациентов с хроническим бескаменным холециститом в сочетании с гипокинезией ЖП, спазмом сфинктера Одди и спазмом сфинктера Люткенса (n = 99). Группой контроля являлись пациенты с одноименной билиарной патологией, но без применения спазмолитической терапии (n = 92). Стандартная терапия подразумевала применение антибактериальных средств у больных с хроническим бескаменным холециститом, ферментных препаратов, желчегонных и антацидов.

Достоверно установлено, что применение мебеверина приводит к быстрому купированию болевого, диспепсического синдромов и коррекции нарушений полостного пищеварения ( $p < 0,01$ ). Явления билиарной диспепсии (горечь во рту, чувство тяжести, тошнота, непереносимость жирной пищи) к 14-му дню терапии сохранялись лишь у 31% пациентов в группе Дюспаталина, а к 30-му дню симптомы билиарной диспепсии сохранялись лишь у 5% пациентов. В целом клиническая эффективность мебеверина в данном испытании составила 91,2%. По результатам фракционного хроматического дуоденального зондирования на фоне применения мебеверина функция билиарного аппарата нормализовалась у 57,1% пациентов с сопутствующей гипокинезией ЖП, у 60% больных – со спазмом сфинктера Одди и у 44,5% – со спазмом сфинктера Люткенса. Исследователи не выявили развития побочных эффектов на фоне терапии мебеверином в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед.

Важным условием профилактики холелитиаза является не только восстановление моторной функции билиарной системы, но и уменьшение литогенности желчи. В работах отечественных авторов было показано, что на фоне комплексной терапии с добавлением препарата Дюспаталин по 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды в течение 30 дней происходит изменение биохимического состава желчи. В пузырной и печеночной порциях желчи наблюдалось снижение уровня холестерина, увеличение уровня холевой кислоты и холатохолестеринового коэффициента, что ведет к уменьшению рисков желчного камнеобразования [31]. Кроме того, на фоне применения Дюспаталина отмечались повышение концентрации фосфолипидов и фосфолипидно-холестериновых коэффициентов, а также достоверное снижение концентрации исходно повышенного уровня кальция [28].

Дисфункции билиарного тракта являются одним из обязательных факторов, участвующих в формировании билиарного литогенеза, особенно на его начальных

стадиях. При наличии литогенной желчи нарушение эвакуаторной функции ЖП создает благоприятные условия для быстрого формирования желчных камней. Последними исследованиями показано, что перенасыщение желчи холестерином может происходить и у здоровых лиц. В связи с этим ранняя диагностика и адекватная терапия функциональных нарушений ЖП и сфинктерного аппарата желчных путей являются важной клинической задачей, решение которой дает возможность проводить первичную профилактику холелитиаза.

При выявлении билиарного сладжа к терапии мебеверином рационально добавлять препараты с литолитическим и желчегонным эффектом, например, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Важно отметить, что если функция билиарного тракта не нормализована, то усиление выработки желчи при нарушенном оттоке может приводить к усугублению ситуации: усилию абдоминальной боли и формированию холедохоланкреатического рефлюкса. Именно поэтому желчегонные препараты следует назначать после предварительного курса препаратом, который способен нормализовать работу билиарного тракта, – мебеверином. Алгоритм терапии: назначение мебеверина (Дюспаталина) курсом 7–14 дней, по прошествии этого срока добавление желчегонного компонента и продолжение комбинированной терапии мебеверина + желчегонного (табл. 3).

Выявлено, что комбинация УДХК с мебеверином дает лучший эффект, чем монотерапия УДХК, так как повышает частоту купирования симптомов билиарной диспепсии, нормализует функциональное состояние билиарного тракта и в 95% случаев приводит к элиминации билиарного сладжа. Если при монотерапии УДХК купирование симптомов билиарной диспепсии достигается в 70% случаев, нормализация функционального состояния билиарного тракта – в 45%, элиминация билиарного сладжа – в 80%, то при сочетании УДХК с мебеверином аналогичные показатели были равны соответственно 100, 95 и 95% [32].

Показана эффективность препарата для купирования абдоминальной боли после холецистэктомии. В 2018 г. были опубликованы результаты исследования «Одиссей» – первого большого многоцентрового исследования Дюспаталина у пациентов с постхолецистэктомическими болями функционального типа [12]. Результаты работы согласуются с более ранними исследованиями, в которых изучалась эффективность мебеверина у пациентов с различной симптоматикой после холецистэктомии [33, 34], и демонстрируют, что терапия мебеверином приводит к эффективному разрешению клинической симптоматики, ассоциированной с постхолецистэктомическими расстройствами. При лечении мебеверином отмечается достоверная положительная динамика в купировании абдоминальной боли и симптомов диспепсии, а также в нормализации частоты и консистенции стула. Более выраженное изменение вышенназванных показателей отмечается при пролонгированном (до 6 нед.) приеме препарата.

● **Таблица 3.** Схемы терапии заболеваний билиарного континуума  
 ● **Table 3.** Treatment regimens for diseases of biliary continuum

Наличие конкрементов	Заболевание	Терапия
Нет конкрементов	ДЖВП	Спазмолитик (Дюспаталин) не менее 30 дней
Эхонеоднородная желчь со сгустками		
Взвесь гиперэхогенных частиц	Билиарный сладж 1–3-го типа	Первый этап: спазмолитик (Дюспаталин) 7–14 дней. Второй этап: спазмолитик (Дюспаталин) + УДХК в зависимости от стадии 1–3 мес.
Замаскообразная желчь		
Сформированные холестериновые конкременты	ЖКБ	Первый этап: спазмолитик (Дюспаталин) 7–14 дней. Второй этап: спазмолитик (Дюспаталин) + УДХК не менее 2 мес. Третий этап: продолжение УДХК не менее 6 мес. или хирургическое лечение по показаниям
Сформированные пигментные конкременты		Спазмолитик (Дюспаталин) не менее 30 дней или хирургическое лечение по показаниям
ЖП удален	ПХЭС	Спазмолитик (Дюспаталин) не менее 30 дней

Примечание. ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, ЖП – желчный пузырь, ПХЭС – постхолецистэктомический синдром, УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

Важно отметить, что после оперативных вмешательств часто происходит манифестация ранее скрытых сопутствующих заболеваний, прежде всего патологии тонкой и толстой кишки. Эта манифестация может быть спровоцирована послеоперационным парезом кишечника, дисбиозом вследствие активной антибактериальной терапии, спаечным и (или) воспалительным процессами в брюшной полости, нарушением анатомо-топографических соотношений органов в результате операции. В связи с этим больным еще до проведения оперативного вмешательства и после него необходим спазмолитик с селективным действием на кишечник и желчные пути. По данным отечественных авторов, назначение Дюспаталина за 7 дней до операции (холецистэктомии) и в течение 3 мес. после нее привели к купированию болевого синдрома и диспепсии в 100 и 95% случаев соответственно. Нормализация моторно-эвакуаторной функции кишечника была отмечена в 85% случаях и тенденция к ее восстановлению – в 15% [33].

Важно, что Дюспаталин не просто купирует спазм, а разрывает порочный круг: спазм → ишемия тканей → отек тканей → боль → усиление спазма. Эффективное спазмолитическое действие Дюспаталина в составе комплексной терапии позволяет купировать острый процесс и выполнить оперативное вмешательство в благоприятных условиях [26].

В исследовании, куда были включены пациенты с ЖКБ, было показано, что использование препарата Дюспаталин в течение 7 дней до холецистэктомии и 3 мес. после операции способствовало выраженным положительным изменениям микробиоценоза тонкой и толстой кишки, что подтверждалось результатами оценки короткоцепочечных жирных кислот в дуоденальном содержимом и в кале [33].

Препарат также обладает способностью блокировать чувствительную афферентную импульсацию по такому же механизму, как это делают локальные анестетики новокаин и лидокаин. Экспериментальные исследования

ранее показали, что мебеверин в этом случае не уступает новокаину [35, 36].

Включенный в комплексную терапию билиарных расстройств Дюспаталин не только купирует основные клинические симптомы, нормализует общее самочувствие пациентов и билиарно-дуоденальную моторику, но также способствует нормализации процессов полостного пищеварения. Данный эффект может быть связан с несколькими факторами [28]:

- нормализацией работы билиарного тракта и улучшением желчеотделения;
- улучшением экзокринной функции поджелудочной железы за счет коррекции основного патогенетического агента, нарушающего ее функции – повышенного внутрипротокового давления, особенно при дисфункции сфинктера Одди;
- коррекцией нарушений гастродуоденальной моторики.

У более чем 50% пациентов с билиарными расстройствами диагностируются другие функциональные расстройства, прежде всего синдромом раздраженного кишечника (СРК) [37]. Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о наличии у Дюспаталина эукинетического действия – обеспечения нормализации транзита химуса по кишке [24]. Этот эффект является обоснованием для применения препарата при overlap-синдроме (перекрестном), в частности, сочетании билиарной патологии с функциональными нарушениями кишечника с преобладанием как констипационной, так и диарейной форм. В литературе описан постэффект Дюспаталина – сохранение достигнутой клинической ремиссии заболеваний в течение длительного времени после прекращения лечения. Так, после окончания 8-недельного курса лечения Дюспаталином перекреста СРК и функциональных расстройств билиарной системы положительный терапевтический эффект сохранялся 6 мес. и более [38]. Данный эффект может быть обусловлен реабилитацией моторной функции сфинктера Одди ЖВП при курсовом приеме.

Таким образом, Дюспаталин можно считать основой патогенетической терапии для нормализации работы билиарного тракта и состава желчи, к которой по потребности можно добавлять другие препараты. Препарат снимает спазм сфинктера Одди, препятствуя развитию его атонии, нормализует моторику ЖВП и улучшает состав желчи [38]. Дюспаталин реализует свой эффект на сфинктере Одди благодаря высокой селективности к нему, выраженность которой в 20–40 раз превышает активность папаверина [39].

Для определения типа нарушения моторики ЖВП нередко требуются сложные, инвазивные, дорогостоящие и не всегда доступные в рутинной практике методы: эндоскопическая ультрасонография, магнитно-резонансная холанггиопанкреатография и др. [9, 11]. Применение препарата Дюспаталин, нормализующего моторику органов пищеварения, независимо от ее исходного состояния, позволяет рано начать лечение больных с функциональными расстройствами билиарного тракта и существенно сократить количество и стоимость диагностических процедур по уточнению характера моторных расстройств [40].

Совокупность дополнительных эффектов Дюспаталина, определяющих его преимущество в клинической практике, представлена в табл. 4.

Когда врачи стали все больше осознавать, что объективное уменьшение патологических изменений (данных физикальных, лабораторных и инструментальных методов обследований) не обязательно сопровождается улучшением самочувствия больного и что итогом лечения должен быть удовлетворен больной, в медицине возник интерес к качеству жизни пациента. Произошло смещение акцентов с понятия «длительность жизни» на понятие «продолжительность здоровой жизни», подразумевающее активность в социальном и экономическом планах. В качестве общей методики для оценки качества жизни, как правило, используются опросник SF-36 и шкала индекса качества жизни при патологии желудочно-кишечного тракта (Gastrointestinal Quality of Life Index – GIQLI).

С помощью анкеты SF-36 выявлено, что приоритетны ми у пациентов с билиарными расстройствами являются шкалы эмоционального функционирования, физической

боли и ролевого физического функционирования, которые на фоне лечения препаратом Дюспаталин дают достоверно более высокие показатели и свидетельствуют об улучшении качества жизни данных пациентов после проведенного лечения [31]. Как двух-, так и шестинедельные курсы терапии мебеверином приводят к нормализации качества жизни пациентов. У 91% больных, закончивших шестинедельный курс, влияние терапии мебеверином на качество жизни по подшкале «Симптомы болезни» оказалось фактически сопоставимым с самой холецистэктомией [12]. Кроме того, на фоне курса терапии с применением Дюспаталина изменились показатели типа отношения к болезни в сторону удовлетворительной психосоциальной адаптации, что позволяет повысить приверженность пациента к лечению [41].

## ОТЛИЧИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЖЕНЕРИКОВ МЕБЕВЕРИНА ОТ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

В настоящее время на российском рынке, помимо оригинального препарата, содержащего мебеверина гидрохлорид в дозе 200 мг в 1 капсуле (Дюспаталин, Abbott), представлены другие лекарственные средства с идентичной дозой мебеверина гидрохлорида, но производящиеся по отличающейся технологии.

Так, Дюспаталин содержит микросфера мебеверина, покрытые двумя слоями. Внешний слой кислотоустойчив, а внутренний состоит из препарата пролонгированного действия. В то же время один из воспроизведенных лекарственных препаратов (Ниаспам, Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Индия) гранулируется из горячего расплава с добавлением гидрофобного материала (воска). Гранулы инкапсулируются, и образуются капсулы с модифицированным высвобождением. Данная особенность, возможно, влияет на отличие в клинической эффективности по сравнению с Дюспаталином.

Проведенные М.А. Бутовым и др. (2013) сравнительные исследования разных препаратов мебеверина показали, что Ниаспам малоэффективен при функциональных расстройствах ЖВП. Авторами наблюдалась 35 больных, страдающих вторичной билиарной дисфункцией с гипертонией сфинктера Одди. В подгруппе пациентов, принимающих Ниаспам, в течение 14 дней динамика таких

Таблица 4. Дополнительные эффекты мебеверина

Table 4. Additive effects of mebeverine

Эффект	Комментарии
Местный обезболивающий эффект	Как у местных анестетиков: лидокаина, новокаина
Посттерапевтический эффект	Применение препарата в течение 8 нед. позволяет сохранить положительный терапевтический эффект 6 мес. и более
Нормализация процессов полостного пищеварения	За счет восстановления гастродуоденальной моторики и коррекции сопутствующих нарушений в протоковой системе
Эукинетическое действие	Нормализация транзита химуса по кишке. Применение препарата при overlap-синдроме с СРК
Коррекция микробиоценоза	Повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот, снижение уксусной кислоты
Быстрый эффект	Начало действия через 15 мин

основных показателей желчевыделения, как время сокращения ЖП, объем пузырной желчи, выброс ЖП и индекс его сократительной активности, была выражена меньше, чем на фоне лечения больных Дюспаталином. Это отражает меньшее спазмолитическое действие Ниаспама относительно сфинктера Одди и его индифферентность к гипертонусу сфинктера Люткенса [42]. Авторы делают вывод, что, несмотря на идентичность содержания дозы мебеверина гидрохлорида, препараты Дюспаталин и Ниаспам, производимые по разной технологии, нельзя считать дженериками, поскольку они оказывают различные клинические эффекты.

По результатам сравнения профиля растворимости различных препаратов мебеверина (Дюспаталин, Ниаспам, Спарекс) [43] было установлено, что растворение лекарственных средств в растворе с pH 4,5 было неэквивалентным: капсулы пролонгированного действия Ниаспам и Спарекс растворялись достоверно быстрее, чем референтный Дюспаталин, что объясняется различной технологией производства данных препаратов. В капсулах Дюспаталина все действующее вещество находится в отдельных гранулах, в воспроизведенных аналогах действующее вещество внутри капсулы содержится в виде порошка или смеси порошка и гранул. Такие отличия способны повлиять и на клинический результат.

## БЕЗОПАСНОСТЬ МЕБЕВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА

Фармакокинетические исследования показали, что в неизмененном виде препарат в крови не определяется, так как он метаболизируется до неактивных продуктов в стенке кишки и печени, поэтому действует только на пищеварительный тракт. Метаболиты выводятся с мочой. Кумуляции мебеверина в организме человека не происходит, поэтому даже у пожилых людей нет необходимости изменять его дозу [44].

Безопасность мебеверина подтверждается длительным опытом его применения в широкой практике, а также результатами клинических исследований более чем у 3500 пациентов. За практически 50-летний период применения Дюспаталина какие-либо серьезные нежелательные реакции не были зарегистрированы. В клинических исследованиях достоверных различий в частоте нежелательных эффектов при лечении мебеверином (в т. ч. в высокой дозе) и плацебо не выявлено. При повышении дозы препарата его переносимость не ухудшалась. Мебеверин не обладает антихолинергической активностью и, соответственно, не вызывает побочных реакций, свойственных атропину. Мебеверин можно назначать при глаукоме и гиперплазии предстательной железы, когда противопоказаны холинолитические средства [26].

Отсутствие системного холинолитического действия, кардиотропного и системного вазодилатирующего эффектов позволяет применять мебеверин в течение длительного времени без опасности развития нежелательных лекарственных реакций [23].

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДЮСПАТАЛИНА

К сожалению, в настоящий момент нет четкого понимания о длительности терапии билиарных заболеваний мебеверином. В зависимости от дизайна исследования курсовой прием Дюспаталина составлял от 2 нед. до нескольких месяцев в стандартной дозе 200 мг 2 раза в день. В большинстве работ отмечено, что уже к концу первой недели лечения мебеверином у пациентов значительно снижается интенсивность болей [27, 31, 34], несколько позднее купировались диспепсические нарушения [42]. Однако у пациентов с первичными дисфункциональными расстройствами ЖВП наблюдается более позднее исчезновение абдоминальной боли по сравнению с больными с вторичными (на фоне хронического бескаменного холецистита) дискинетическими расстройствами ЖВП. Так же более длительная терапия требуется для коррекции толерантности к жирной пище.

К 30-му дню терапии у части пациентов сохраняются признаки нарушения полостного пищеварения (признаки недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы) [42]. Авторы рассматривают сохранение умеренного болевого синдрома у ряда пациентов как основание для пролонгации терапии мебеверина гидрохлоридом.

В другом исследовании [30] большинство пациентов отметили полное купирование или заметное уменьшение частоты и интенсивности болевого абдоминального синдрома через 28 дней лечения. Эффективность лечения была оценена как «очень хорошая» или «хорошая». В то же время у части больных существенной положительной динамики достичь не удалось. Пролонгация курса лечения Дюспаталином показала дальнейший положительный клинический результат более чем у 1/3 пациентов [30]. Очевидно, что для достижения нормальной работы билиарного тракта и стабильного эффекта препарата длительность терапии должна быть не менее 30 дней, но четкие сроки пролонгации лечения, позволяющие реализовать возможные клинические преимущества более длительного приема Дюспаталина, не определены.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высокая клиническая эффективность независимо от вида билиарной дисфункции, хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций позволяют считать Дюспаталин препаратом выбора на любом этапе современной терапии моторно-тонических и пищеварительных нарушений у больных с ХБХ, вторичными и первичными дисфункциональными нарушениями, как с лечебной, так и с профилактической целью. Несмотря на очевидные преимущества применения препарата Дюспаталин для лечения заболеваний билиарного тракта, остаются открытыми вопросы выбора оптимальной тактики терапии, в частности определение ее длительности.

Поступила / Received 27.08.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2021  
Принята в печать / Accepted 15.09.2021



## Список литературы

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
2. Алексеенко С.Н., Дробот Е.В. *Профилактика заболеваний*. М.: Академия Естествознания; 2015. 449 с. Режим доступа: <https://monographies.ru/en/book/view?id=524>.
3. Денисова Т.П., Шульдяков В.А., Тюльяева Л.А., Черненков Ю.В., Алипова Л.Н., Саджая Л.А. Мониторинг распространенности заболеваний внутренних органов на примере патологии пищеварительной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(4):772–776. Режим доступа: [https://ssmj.ru/system/files/201104\\_772-776.pdf](https://ssmj.ru/system/files/201104_772-776.pdf).
4. Ouyang G., Pan G., Liu Q., Wu Y., Liu Z., Lu W. et al. The global, Regional, and National Burden of Pancreatitis in 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med*. 2020;18(1):388. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01859-5>.
5. Kang Q., Kang G., Li R., Zhu X., Yu Y., Yu Q. Relationship of Gallbladder Diseases with Sociodemographic Characteristics, Lifestyle, and Chronic Diseases in Northeastern China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2596. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112596>.
6. Hong S.N., Lee T.Y., Yun S.C. The Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Gallbladder Diseases. *J Korean Med Sci*. 2015;30(9):1288–1294. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1288>.
7. Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецов П.С., Шелухина С.В. Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;5(5):36–41. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9030>.
8. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Функциональные расстройства билиарного тракта в практике специалистов амбулаторного звена: оптимальный выбор терапии. *Медицинский алфавит*. 2019;4(38):9–18. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-9-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-9-18).
9. Ивашин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
10. Tanaja J., Lopez R.A., Meer J.M. Cholelithiasis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470440/>.
11. Бебуришвили А.Г., Кригер А.Г., Натрошивили А.Г., Натрошивили И.Г., Прибыткова О.В., Прудков М.И. и др. *Острый холецистит: клинические рекомендации. 2021–2022–2023*. М.; 2021. 41 с. Режим доступа: [http://disuria.ru/\\_ld/10/1057\\_krK80K82MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/10/1057_krK80K82MZ.pdf).
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В., Еремина Е.Ю., Андреев Д.Н., Абдулхаков С.Р. и др. Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссея»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):40–47. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890840-47>.
13. Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю., Заборовский А.В., Привезенцев Д.В., Андреев Д.Н. Функциональные заболевания билиарной системы: современные критерии диагностики и принципы фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2020;(11):116–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-116-123>.
14. Петров В.Н., Лапотников В.А. Хронический холецистит. *Медицинская сестра*. 2011;(2):19–22. Режим доступа: <https://medsestrajournal.ru/rv/25879979-2011-02-07>.
15. Immerman S.L. The Symptoms of Non-Calculous Cholecystitis in the Absence of Colic. *Ann Surg*. 1933;98(3):354–358. <https://doi.org/10.1097/00000658-193309000-00005>.
16. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X2021-5-54-61>.
17. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Хронический бескаменный холецистит: клиника, диагностика и лечение. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2015;(2):13–19. <https://doi.org/10.15407/internmed2015.02.013>.
18. 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):1429.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.033>.
19. Еремина Е.Ю. *Билиарная патология. Клинические маски. Возможности профилактики*. Саранск; 2014. 24 с. Режим доступа: [https://www.eubikor.ru/assets/files/books/metodichka\\_eremina\\_biliarnaya-patologiya.pdf](https://www.eubikor.ru/assets/files/books/metodichka_eremina_biliarnaya-patologiya.pdf).
20. 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. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021698>.
21. Халилова У.А., Скворцов В.В., Луньков М.В. Диагностика и лечение дисфункции сфинктера Одди. *Экспериментальная и клиническая гастроэн*терология. 2018;(6):130–133. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/652>.
22. Маев И.В., Дичева Д.Т., Попова М.Г., Андреев Д.Н., Маевская Е.А. *Дискинезия желчевыводящих путей*. М.: Прима Принт; 2019. 29 с.
23. Дехнич Н.Н. Современные спазмолитики в гастроэнтерологии. *Врач*. 2011;(6):47–51. Режим доступа: <http://gastro.rusvrach.ru/archive/vrach-2011-06-13.pdf>.
24. Агафонова Н.А., Назарбекова Р.С., Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2005;7(2):101–104. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Effektivnosty\\_mebeverina\\_gidrohlorida\\_v\\_korrekcii\\_motornyh\\_narusheniy\\_kishechnika](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Effektivnosty_mebeverina_gidrohlorida_v_korrekcii_motornyh_narusheniy_kishechnika).
25. Трусов В.В., Зорина В.А. Экспертная оценка эффективности дюспаталина в лечении абдоминальной боли при билиарной патологии. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2006;6(2):45–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17253868>.
26. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А., Фоменко П.Г. Холецистэктомия и сфинктер Одди: как достигнуть консенсуса? *Сучасна гастроентерологія*. 2013;(1):55–65. Режим доступа: [http://www.vitapol.com.ua/user\\_files/pdfs/gastro/gas69igastro1i2013i08.pdf](http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/gas69igastro1i2013i08.pdf).
27. Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В., Никушина И.Н., Салова Л.М., Шах Ю.С. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007;(2):120–125. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21019543>.
28. Максимов В.А., Бунтнин С.В., Карапаев С.А., Филимонов Р.В., Бунтина В.С. Дюспаталин при физико-химической стадии желчнокаменной болезни. *Врач*. 2003;(5):47–49. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/eLib/Article.asp?i=49500>.
29. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Дюспаталин (мебеверин) в купировании боли при желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002;2(3):2–3. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1744>.
30. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Никушина И.Н., Ульянкина Е.В., Шах Ю.С., и др. Эффективность мебеверина в лечении функциональных расстройств желчевыводящих путей. *Фарматека*. 2011;(2):64–70. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8043>.
31. Шайхутдинова О.В., Галимберова А.Р., Гурьев Д.А., Ионова С.И., Волевач Л.В. Эффективность спазмолитической терапии при хроническом некальцизном холецистите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(2):115–118. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15217788>.
32. Ильченко И.А., Делюкина О.В. Значение билиарных дисфункций в патогенезе желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(7):70–78. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22664515>.
33. Липницкий Е.М., Исакова О.В., Джаджанидзе А.Д., Ардатская М.Д. Эффективности дюспаталина в лечении и профилактике постхолецистэктомического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;(3):86–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15238273>.
34. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002;(4):21–22. Режим доступа: <http://www.paininfo.ru/articles/4090.html>.
35. Den Hertog A., Van den Akker J. Modification of Alpha 1-Receptor-Operated Channels by Mebeverine in Smooth Muscle Cells of Guinea-Pig Taenia Caeci. *Eur J Pharmacol*. 1987;138(3):367–374. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90475-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90475-4).
36. Abdel-Hamid S.M., Abdel-Hady S.E., El-Shamy A.A., El-Dessouky H.F. Formulation of an Antispasmodic Drug as a Topical Local Anesthetic. *Int J Pharm*. 2006;326(1–2):107–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.028>.
37. Brawman-Mintzer O., Durkalski V., Wu Q., Romagnuolo J., Fogel E., Tarnasky P. et al. Psychosocial Characteristics and Pain Burden of Patients with Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction in the EPISOD Multicenter Trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):436–442. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.467>.
38. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Попова Е.В., Григорьева Ю.В. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный поход к выбору терапии. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2009;(2):48. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Abdominalnye\\_boli\\_mehanizmy\\_formirovaniya\\_racionalnyy\\_podhod\\_k\\_vyboru\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Abdominalnye_boli_mehanizmy_formirovaniya_racionalnyy_podhod_k_vyboru_terapii/).
39. Lindner A., Selzer H., Claassen V., Gans P., Offringa O.R., Zwagemakers J.M. Pharmacological Properties of Mebeverine, a Smooth-Muscle Relaxant. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1963;145:378–395. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14067562/>.

40. Байда А., Позднякова О. Применение мебеверина гидрохлорида при лечении дисфункции желчного пузыря в условиях поликлиники. *Врач.* 2012;(9):69–72. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17927484>.
41. Галиуллин А.Р., Хакамова Г.А., Улямаева В.В., Латыпова Г.А., Гурьев Д.А., Волович Л.В. Современные подходы к терапии при заболеваниях билиарной системы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;(4):109–113. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15217912>.
42. Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецова П.С., Шелухина С.В. Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;(5):36–41. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21440245>.
43. 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. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141>.
44. Амелин А.В. Клиническая фармакология мебеверина (Дюспаталина) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Клиническая фармакология и терапия.* 2001;10(1):30–33.

## References

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
2. Alekseenko S.N., Drobot E.V. *Disease Prevention.* Moscow: Akademiya Yestestvoznaniya; 2015. 449 p. (In Russ.) Available at: <https://monographies.ru/en/book/view?id=524>.
3. Denisova T.P., Shuldyakov V.A., Tyulytaeva L.A., Chernenkov Yu.V., Alipova L.N., Sadjaya L.A. Monitoring of Internal Diseases Dissemination (Digestive Disorders). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2011;7(4):772–776. (In Russ.) Available at: [https://ssmj.ru/system/files/201104\\_772-776.pdf](https://ssmj.ru/system/files/201104_772-776.pdf).
4. Ouyang G., Pan G., Liu Q., Wu Y., Liu Z., Lu W. et al. The global, Regional, and National Burden of Pancreatitis in 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med.* 2020;18(1):388. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01859-5>.
5. Kang Q., Kang G., Li R., Zhu X., Yu Y., Yu Q. Relationship of Gallbladder Diseases with Sociodemographic Characteristics, Lifestyle, and Chronic Diseases in Northeastern China. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11):2596. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112596>.
6. Hong S.N., Lee T.Y., Yun S.C. The Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Gallbladder Diseases. *J Korean Med Sci.* 2015;30(9):1288–1294. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1288>.
7. Butov M.A., Shurpo E.M., Kuznetsov P.S., Shelukhina S.V. Mebeverina Drugs in the Treatment of Functional Disorders of the Digestive System. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2013;(5):36–41. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9030>.
8. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Functional Disorders of Biliary Tract in Practice of Outpatient Specialists: Optimal Treatment Choice. *Медитинский алфавит = Medical Alphabet.* 2019;4(38):9–18. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(41\)-9-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(41)-9-18).
9. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Shulpeкова Yu.O., Trukhmanov A.S. et al. Gallstone Disease Diagnosis and Treatment: Guidelines. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(3):64–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1582-4376-2016-26-3-64-80>.
10. Tanaja J., Lopez R.A., Meer J.M. Cholelithiasis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470440/>.
11. Beburishvili A.G., Kriger A.G., Natroshvili A.G., Natroshvili I.G., Pribytkova O.V., Prudkov M.I. et al. *Acute Cholecystitis: Clinical Guidelines.* 2021–2022–2023. Moscow; 2021. 41 p. (In Russ.) Available at: [http://disru.ru/\\_id/10/1057\\_kr80K82MZ.pdf](http://disru.ru/_id/10/1057_kr80K82MZ.pdf).
12. Maev I.V., Kucheravy Yu.A., Tsukanov V.V., Eremnia E.Yu., Andreev D.N., Abdulhakov S.R. et al. Effectiveness of Mebeverine in Patients With Post-Cholecystectomy Gastrointestinal Spasm: Results of Prospective Observational Program "Odyssey". *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(8):40–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/ter-arkh201890840-47>.
13. Dicheva D.T., Goncharenko A.Yu., Zaborovsky A.V., Privezentsev D.V., Andreev D.N. Functional Disorders of the Biliary Tract: Modern Diagnostic Criteria and Principles of Pharmacotherapy. *Медитинский совет = Medical Council.* 2020;(11):116–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-116-123>.
14. Petrov V.N., Lapotnikov V.A. Chronic Cholecystitis. *Медитинская сестра = The Nurse.* 2011;(2):19–22. (In Russ.) Available at: <https://medsestra-journal.ru/ru/25879979-2011-02-07>.
15. Immerman S.L. The Symptoms of Non-Calcific Cholecystitis in the Absence of Colic. *Ann Surg.* 1933;98(3):354–358. <https://doi.org/10.1097/00000658-193309000-00005>.
16. Kucheryavy Yu.A., Osipenko M.F. Chronic Acalculous Cholecystitis and Biliary Dysfunction: How Does Clinical Diagnosis Affect Management? *Медитинский совет = Medical Council.* 2021;(5):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X2021-5-54-61>.
17. Zvyagintseva T.D., Shargorod I.I. Chronic Acalculous Cholecystitis: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Skhidnoevropeys'kyy zhurnal*
- vnutrishn'oyi ta simeynoyi medytsyni = East European Journal of Internal and Family Medicine. 2015;(2):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15407/internamed2015.02.013>.
18. 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.e2–1429.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.033>.
19. Eremina E.Yu. *Biliary Pathology. Clinical Masks. Prevention Opportunities.* Saransk; 2014. 24 p. (In Russ.) Available at: [https://www.eubikor.ru/assets/files/books/metodichka\\_eremina\\_biliarnaya-patologiya.pdf](https://www.eubikor.ru/assets/files/books/metodichka_eremina_biliarnaya-patologiya.pdf).
20. 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. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021698>.
21. Khalilova U.A., Skvortsov V.V., Lunkov M.V. Diagnosis and Treatment of Oddi's Sphincter Dysfunction. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(6):130–133. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/652>.
22. Maev I.V., Dicheva D.T., Popova M.G., Andreev D.N., Maevskaya E.A. *Biliary Dyskinesia.* Moscow: Prima Print; 2019. 29 p. (In Russ.)
23. Dekhnich N.N. Current Spasmolytics in Gastroenterology. *Vrach = The Doctor.* 2011;(6):47–51. (In Russ.) Available at: <http://gastro.rusvrach.ru/archive/vrach-2011-06-13.pdf>.
24. Agafonova N.A., Nazarbekova R.S., Yakovenko A.V., Yakovenko E.P. The Effectiveness of Mebeverine Hydrochloride in the Correction of Intestinal Motor Disorders. *RMZh. Bolezni organov pishchevareniya = RMJ. Diseases of the Digestive System.* 2005;7(2):101–104. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Effektivnosty\\_mebeverina\\_gidrohlorida\\_v\\_korrekcii\\_motornyh\\_narusheniy\\_kishechnika/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Effektivnosty_mebeverina_gidrohlorida_v_korrekcii_motornyh_narusheniy_kishechnika/).
25. Trusov V.V., Zorina V.A. The Apprification of the Efficiency of Duspatalin in the Treatment Ofabdominalgia while Biliarypathology. *Problemy ehkspertizy v meditsine = Medical Examination Problems.* 2006;6(2):45–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=1725386>.
26. Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., Golubova O.A., Fomenko P.G. Cholecystectomy and Oddi's Sphincter: How To Achieve a Consensus? *Suchasna gastroenterologiya = Modern Gastroenterology.* 2013;(1):55–65. Available at: [http://www.vitapol.com.ua/user\\_files/pdfs/gastro/gas69gas-troi1i2013i08.pdf](http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/gas69gas-troi1i2013i08.pdf).
27. Maev I.V., Samsonov A.A., Ulyankina E.V., Nikushina I.N., Salova L.M., Shah Yu.S. Efficacy of Duspatalin in Comprehensive Treatment of Chronic Acalculous Cholecystitis and Biliary Dysfunction. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2007;(2):120–125. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21019343>.
28. Maksimov V.A., Buntin S.V., Karataev S.A., Filimonov R.V., Buntina V.S. Duspatalin at the Physico-Chemical Stage of Cholelithiasis. *Vrach = The Doctor.* 2003;(5):47–49. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=93500>.
29. Ilchenko A.A., Selezneva E.Ya. Duspatalin (Mebeverine) in the Relief of Pain in Cholelithiasis. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2002;(3):2–3. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1744>.
30. Maev I.V., Samsonov A.A., Golubev N.N., Nikushina I.N., Ulyankina E.V., Shah Yu.S. et al. Efficiency of Mebeverine in the Treatment of Functional Disorders of Biliary Tract. *Farmateka.* 2011;(2):64–70. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8043>.
31. Shaikhutdinova O.V., Galiaikberova A.R., Guriev D.A., Ionova S.I., Volevach L.V. The Effectiveness of Antispasmodic Therapy in Chronic Noncalcific Cholecystitis. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2009;(2):115–118. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15217788>.
32. Ilchenko I.A., Delyukina O.V. The Importance of Biliary Dysfunctions in the Pathogenesis of Gallstone Disease. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2011;(7):70–78. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22664515>.

33. Lipnitsky E.M., Isakova O.V., Dzhajanidze A.D., Ardatskaya M.D. The Effectiveness of Duspatalin in the Treatment and Prevention of Postcholecystectomy Syndrome. *Ekspериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008;(3):86–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15238273>.
34. Ilchenko A.A., Bystrovskaya E.V. Experience of Duspatalin Using for Functional Disorders of the Oddi's Sphincter in Patients Who Underwent Cholecystectomy. *Ekspериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2002;(4):21–22. (In Russ.) Available at: <http://www.paininfo.ru/articles/4090.html>.
35. Den Hertog A., Van den Akker J. Modification of Alpha 1-Receptor-Operated Channels by Mebeverine in Smooth Muscle Cells of Guinea-Pig Taenia Caeci. *Eur J Pharmacol*. 1987;138(3):367–374. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90475-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90475-4).
36. Abdel-Hamid S.M., Abdel-Hady S.E., El-Shamy A.A., El-Dessouky H.F. Formulation of an Antispasmodic Drug as a topical local Anesthetic. *Int J Pharm*. 2006;326(1–2):107–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.028>.
37. Brawman-Mintzer O., Durkalski V., Wu Q., Romagnuolo J., Fogel E., Tarnasky P. et al. Psychosocial Characteristics and Pain Burden of Patients with Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction in the EPISOD Multicenter Trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):436–442. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.467>.
38. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Pryanishnikova A.S., Popova E.V., Grigorjeva Yu.V. Abdominal Pain: Mechanisms of Formation, a Rational Approach to the Choice of Therapy. *RMZh. Болезни органов пищеварения = RMJ. Diseases of the Digestive System*. 2009;(2):48. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Abdominalnye\\_boli\\_mehanizmy\\_formirovaniya\\_racionalnyy\\_podhod\\_k\\_vyboru\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Abdominalnye_boli_mehanizmy_formirovaniya_racionalnyy_podhod_k_vyboru_terapii/).
39. Lindner A., Selzer H., Claassen V., Gans P., Offringa O.R., Zwagemakers J.M. Pharmacological Properties of Mebeverine, a Smooth-Muscle Relaxant. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1963;145:378–395. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14067562/>.
40. Baida A., Pozdnyakova O. Use of Mebeverine Hydrochloride in the Treatment of Gallbladder Dysfunction in an Outpatient Setting. *Vrach = The Doctor*. 2012;(9):69–72. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17927484>.
41. Galiullin A.R., Khakamova G.A., Ulyamaeva V.V., Latypova G.A., Guryev D.A., Volevach L.V. Modern Approaches to Therapy in Diseases of the Biliary System. *Ekspериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(4):109–113. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15217912>.
42. Butov M.A., Sharpo E.M., Kuznetsov P.S., Shelukhina S.V. Mebeverine Drugs in the Treatment of Functional Disorders of the Digestive System. *Ekspериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;(5):36–41. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21440245>.
43. Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Simanenkov V.I., Tihonov S.V. Prolonged-Release Dosage Forms of Mebeverine Hydrochloride: Clinical Pharmacological and Pharmaceutical Aspects. *Ekspериментальная и клиническая гастрохентерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(9):134–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141>.
44. Amelin A.V. Clinical Pharmacology of Mebeverine (Duspatalin) and Its Role in the Treatment of Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Клиническая фармакология и терапия = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2001;10(1):30–33. (In Russ.).

### Информация об авторах:

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ProRekt-02@msmsu.ru

**Бордин Дмитрий Станиславович**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины факультета последипломного образования, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; d.bordin@mknc.ru

**Ильишина Татьяна Алексеевна**, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, СМ-клиник; 195279, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ударников, д. 19; ita17@mail.ru

**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

### Information about the authors:

**Igor V. Maev**, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ProRekt-02@msmsu.ru

**Dmitry S. Bordin**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; d.bordin@mknc.ru

**Tatiana A. Ilchishina**, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, CM-Clinics; 19, Udarnikov Prospect, St Petersburg, 195279, Russia; ita17@mail.ru

**Yury A. Kucheryavy**, 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

# Пробиотики для повседневного приема: польза и обдуманное применение

Ю.О. Шульпекова<sup>1</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>, [jshulpekova@gmail.com](mailto:jshulpekova@gmail.com)

В.Ю. Русяев<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3373-0387>, [slava.rusyaev@yandex.ru](mailto:slava.rusyaev@yandex.ru)

<sup>1</sup> Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 107076, Россия, Москва, Потешная ул., д. 3

## Резюме

В настоящем обзоре охарактеризовано действие пробиотиков и возможное влияние отдельных штаммов на общее состояние здоровья при ежедневном приеме.

Содержание и активность бактерий в пищевых продуктах должны регулироваться специальными предписаниями. При сбалансированном питании человек получает полезные для здоровья штаммы естественным путем. Повседневное потребление в составе функциональных продуктов питания определенных штаммов перспективно для профилактики ожирения, сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени, функциональных кишечных расстройств, рака толстой кишки, сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии. Специального изучения требуют вопросы безопасности пробиотических штаммов, вновь внедряемых в клиническую практику. Синбиотики могут включать пробиотические штаммы бактерий, например *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* Bl-04, обладающих кислото-, пепсико- и желчеустойчивостью, а также пребиотики (как правило, инулин) и витамины группы В (B1, B2, B6 и B12), способствующие выживанию полезных бактерий. *L. acidophilus* широко распространен в естественной среде и продуктах питания, не установлено случаев антибиотикорезистентности этого вида. Штаммы *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* Bl-04 обладают высокой способностью к адгезии, выраженным ингибирующим влиянием на кишечные патогены, включая грибки, противовоспалительным эффектом, способствуют выведению оксалатов. Таким образом, применение пробиотиков и синбиотиков – одно из самых перспективных профилактических направлений медицины.

**Ключевые слова:** пробиотики, лактобациллы, бифидумбактерии, инулин, витамины группы В

**Для цитирования:** Шульпекова Ю.О., Русяев В.Ю. Пробиотики для повседневного приема: польза и обдуманное применение. *Медицинский совет*. 2021;(15):136–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-136-143>.

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

# Daily probiotics: benefits and reasonable application

Yulia O. Shulpekova<sup>1</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>, [jshulpekova@gmail.com](mailto:jshulpekova@gmail.com)

Vyacheslav Yu. Rusyaev<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3373-0387>, [slava.rusyaev@yandex.ru](mailto:slava.rusyaev@yandex.ru)

<sup>1</sup> Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 3, Poteschnaya St., Moscow, 107076, Russia

## Abstract

This article reviewed the mechanisms of action of probiotics and the possible effects of individual strains on the general well-being if they are taken daily.

The content and activity of bacteria in food products should be regulated by special guidelines. The balanced nutrition allows us to get healthy strains in a natural way. Daily consumption of certain strains as part of functional food products is promising for the prevention of obesity, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, functional intestinal disorders, colon cancer, cardiovascular diseases and depression. The issues of safety of novel probiotic strains newly introduced in clinical practice require careful consideration. Synbiotics can comprise probiotic strains of bacteria (*Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* Bl-04) with tolerance to acid, pepsin and bile salts, as well as the prebiotic inulin and vitamins B1, B2, B6 and B12 contributing to survival of beneficial bacteria. *L. acidophilus* is a common probiotic that occurs in the natural environment and food products, no cases of antibiotic resistance of this species have been established. Strains *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* Bl-04 have a high adhesion capacity, strong inhibitory effects on intestinal pathogens, including fungi, anti-inflammatory effects, help to eliminate oxalates. As can be seen from the above, the use of probiotics and synbiotics is one of the most promising preventive fields of medicine.

**Keywords:** probiotics, lactobacilli, bifidumbacteria, inulin, B vitamins

**For citation:** Shulpekova Yu.O., Rusyaev V.Yu. Daily probiotics: benefits and reasonable application. *Meditinskij sovet* = Medical Council. 2021;(15):136–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-136-143>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Многолетнее изучение кишечного микробиома привело к выводу о существовании т. н. гомеостатической микробиоты – совокупности микроорганизмов, необходимых для поддержания нормальных физиологических функций организма хозяина [1]. Интересно, что это не согласуется с представлениями одного из основоположников учения о микробиоме – крупнейшего русского биолога И.И. Мечникова, который представлял толстую кишку – основное вместилище кишечных микроорганизмов – как орган, не приносящий пользы, а скорее являющийся источником токсинов [2]. Однако именно Мечников и его последователи первыми указали на полезные свойства лактобактерий и других бактерий (например, *Escherichia coli Nissle*), которые обитают в кишечнике человека [3]. Их выделение и изучение их свойств положило начало медицинскому применению в целях укрепления общего здоровья и сопротивляемости инфекциям; так постепенно родилось понятие «пробиотики».

## ПОНЯТИЕ О ПРОБИОТИКАХ

Современное определение пробиотиков, утвержденное Всемирной организацией гастроэнтерологов, как живых микроорганизмов, приносящих пользу хозяину при введении в адекватных количествах, предложено R. Fuller в конце 1980-х гг. и утверждено Всемирной организацией гастроэнтерологов [4].

Пре- и пробиотики включают в состав лекарственных препаратов, пищевых добавок и продуктов функционального питания. В большинстве случаев в состав пробиотиков включают микроорганизмы шести родов, относящихся к царству прокариот: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Bacillus*, а также *Saccharomyces*, которые относятся к царству грибов [5]. Применяющиеся сегодня пробиотические штаммы выделены из состава кишечной микробиоты человека и молочных продуктов и других типов ферментированной пищи (сыры, квашеная капуста, соленые огурцы, капуста кимчи, чайный гриб, бобовая паста мисо, сырой нефильтрованный яблочный уксус и напитки); многие из них также обитают во внешней среде, в частности на поверхности растений [6]. Существенно меньше известно о содержании пробиотиков в неферментированных продуктах (молоко, сырья растительная пища), однако эти продукты полезны и тем, что они содержат пребиотики.

Содержание и активность бактерий в пищевых продуктах, поступающих в продажу, должны регулироваться специальными предписаниями [7]. При качественном и сбалансированном питании человек получает эти штаммы (главным образом лактобациллы, как более устойчивые к воздействию кислорода) естественным путем; однако в условиях искусственного получения продуктов и при добавлении в пищу искусственных консервантов содержание живых пробиотических бактерий оказывается далеко не достаточным [8–10].

## ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ

По современным представлениям, основное действие пробиотиков реализуется в желудочно-кишечном тракте. В зависимости от конкретного вида и штамма пробиотики временно колонизируют определенные отделы кишечника либо оказывают положительное влияние, проходя транзитом [11]. Пробиотические микроорганизмы обладают высокой способностью к симбиозу, при этом агрессивные качества у них практически отсутствуют. Интересно, что при изучении некоторых пробиотиков описан феномен эволюции генома, заключающийся в его упрощении и уменьшении активности генов, контролирующих процессы синтеза, при этом широко представлены гены, участвующие в утилизации различных углерод- и азот-содержащих молекул (гидролаз). Это вообще характерно для микроорганизмов, обитающих в предсталяемых хозяином питательных средах, например в кишечнике<sup>1</sup>. Большинство пробиотиков обладает полезными общими механизмами действия, в частности, способностью сдерживать рост патогенных микроорганизмов, что реализуется благодаря нормализации кишечного транзита, выработки безвредных для человека антимикробных молекул (перекисей, бактериоцинов и короткоцепочечных жирных кислот), умеренного снижения pH в толстой кишке. Содержащиеся в естественно приготовленной пище штаммы лактобацилл значительно угнетают активность сальмонелл, стафилококка, листерий, кишечной палочки [9]. На слизистой оболочке и в просвете кишечника угнетение патогенных микробов также реализуется за счет непосредственного связывания микробов и их токсинов, конкуренции за места адгезии [9]. Свойства отдельных штаммов оценивают с помощью различных лабораторных методов. Способность к подавлению патогенных микроорганизмов оценивается в тесте с подавлением роста на агаре, исследование адгезии – на клеточных линиях Caco-2 и HT-29. Другие полезные свойства отчетливо выражены лишь у ограниченного числа видов и штаммов; к ним относится участие в расщеплении лактозы, трансформации желчных кислот, синтезе витаминов, укрепление кишечного барьера (благодаря стимуляции продукции слизи, иммуноглобулина A, поддержанию плотности межклеточных контактов). Эти эффекты помогают в лечении диареи и запора, вздутия живота, профилактике кишечной инфекции и антибиотикоассоциированной диареи.

Применение определенных штаммов перспективно для профилактики таких широко распространенных заболеваний, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, функциональные кишечные расстройства, рак толстой кишки, сердечно-сосудистые заболевания и депрессия, которые имеют патогенетическую связь с нарушением функций кишечной микробиоты [12–14]. Как показали эксперименты с моделированием пищеварительной системы с помощью емкостей со средой, воспроизводящей условия

<sup>1</sup> Proteomes – *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (strain Bl-04/DGCC2908/RB 4825/SD5219). Available at: <https://www.uniprot.org/proteomes/UP000002343> (accessed on the 08/08/20920).

в терминальной подвздошной и толстой кишке, при сочетании пробиотических штаммов их жизнеспособность не снижается [15].

Еще более тонкие механизмы, присущие отдельным штаммам пробиотиков, включают иммуномодулирующее действие, а также воздействие на эндокринную систему. Иммуномодулирующее действие заключается во взаимодействии с дендритными клетками кишечника и другими иммунокомпетентными клетками и местной регуляции продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Активированные дендритные клетки, а также лимфоциты и базофилы мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы и затем разносятся в другие органы и ткани. Некоторые штаммы преимущественно поддерживают продукцию цитокинов, стимулирующих Т-хелперы 1-го типа, и, таким образом, усиливают клеточное звено иммунитета и уменьшают склонность к аллергическим проявлениям [16]. В метаанализе влияния пробиотиков на маркеры воспалительного процесса показано, что в целом пробиотики отчетливо повышают секрецию противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 и снижают содержание показателей воспаления – С-реактивного белка, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов-6, -12, -4, что, вероятнее всего, обусловлено уменьшением кишечной проницаемости [17]. Противовоспалительный эффект комбинаций пробиотиков может быть достаточно мощным, что, например, продемонстрировано для пробиотического коктейля VSL # 3 (комбинация *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve* и *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*), который показал свою эффективность в предотвращении обострений язвенного колита. Добавление к этой комбинации *Streptococcus salivarius* способствует резкому снижению частоты рецидивов воспаления искусственно сформированного кишечного паука [18]. Таким образом, пробиотики определенных штаммов могут проявлять несомненный иммуномодулирующий эффект.

Компоненты и метаболиты кишечной микробиоты (липополисахарид, пептидогликан, короткоцепочечные жирные кислоты, вещества с нейротрансмиттерной активностью (норадреналин, дофамин, гистамин и другие биологически активные амины, серотонин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота, газы)) могут оказывать существенное влияние на состояние нервной системы, поэтому применение отдельных видов пробиотиков представляется перспективным в лечении поражения энтеральной и центральной нервной системы, в т. ч. психических заболеваний [19]. Кроме того, микробиота регулирует биодоступность серотонина и катехоламинов за счет их деглюкуронизации и десульфатирования [20]. Непатогенные микроорганизмы, в т. ч. пробиотические виды (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus salivarius*, невирулентные *Clostridia* spp.), преимущественно стимулируют выработку гамма-аминомасляной кислоты, гистамина и ацетилхолина, тогда как обладающие патогенными свойствами в большей степени ответственны за выработку катехоламинов; последние не только провоцируют нарушения перистальтики и возникновение тревоги, но и стимулируют вирулентность микробов – агрессоров, например, энтерогеморрагической *E. coli* [19, 20].

Некоторые пробиотические штаммы показали эффективность в профилактике и лечении метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа; этот эффект реализуется отчасти за счет повышения секреции глюкагон-подобного пептида-1, активации парасимпатических противовоспалительных влияний, изменения чувствительности хлоридных каналов и уменьшения степени окислительного повреждения островков Лангерганса. Например, убедительные данные в этом отношении показаны для *Lactobacillus casei* [21, 22]. Однако не все штаммы *Lactobacillus* обладают подобными свойствами, и в литературе можно встретить достаточно противоречивые данные о связи содержания бактерий этого рода с риском развития сахарного диабета 2-го типа. Более высокое общее содержание бифидумбактерий в кале коррелирует с пониженным риском сахарного диабета 2-го типа [23]. В систематических обзорах и метаанализе клинических исследований показано, что назначение пробиотиков, главным образом лактобацилл, на протяжении нескольких недель или месяцев лицам с избыточной массой тела и ожирением в большинстве случаев способствовало снижению массы тела и уменьшению степени развития жировой ткани [24, 25]. Однако есть и противоречивые данные – об отсутствии достоверного влияния пробиотиков и синбиотиков на индекс массы тела, хотя отмечено умеренное уменьшение окружности талии [26].

Одна из важнейших сфер применения пищевых добавок и функциональных продуктов питания, содержащих про- и пребиотики, – сдерживание патологических процессов, ассоциированных со старением и свойственными ему снижением содержания стероидных гормонов, иммунной защиты (активности Т- и NK-клеток, секреции IgA), повышением кишечной проницаемости и провоспалительным состоянием, что, в свою очередь, повышает приверженность к развитию сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [27–29]. В исследованиях на животных и клинических работах показано, что дополнительный прием пробиотических штаммов из рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* может оказывать положительное влияние на состояние эпителиального барьера и иммунитет [27, 30]. В частности, они модулируют функциональную активность NK-клеток, макрофагов, гранулоцитов и Т-клеток, секрецию антител, повышают экспрессию белков плотных контактов [31, 32]. Отдельные штаммы оказывают более направленное воздействие на иммунитет. Например, *Lactococcus lactis* H61 и *L. rhamnosus* MTCC 5897 нормализуют возрастной дисбаланс Т-хеллеров 1-го и 2-го типов и улучшают состояние антиоксидантной системы [33]. Штаммы *B. adolescentis* BBMN23 и *B. longum* BBMN68, выделенные от здоровых долгожителей, усиливают функции врожденного и приобретенного иммунитета [34]. Введение немолодым мышам штамма *Lactobacillus paracasei* NCC2461 повышает продукцию IgG в ответ на воздействие антигена [35]. *L. rhamnosus* CRL1505 стимулирует фагоцитарную активность макрофагов и секрецию IgA в кишечнике немолодых мышей [36]. Исследования *L. plantarum* WCFS1, *L. casei* BL23 и *B. breve*

*DSM20213* показало, что обусловленное старением уменьшение продукции слизи и напряженности иммунитета поддается коррекции путем передачи полезных бактерий от молодых особей [37]. Способность поддерживать функцию NK-клеток, снижать восприимчивость к инфекциям, улучшать трофологическое состояние в пожилом возрасте показали и различные другие штаммы: *B. lactis* HN019, *L. rhamnosus* HN001, *L. acidophilus* NSFM, *L. casei* DN-114001, *L. johnsonii* La1 и др. [28]. Подобные эффекты изучены главным образом в экспериментах, и широкое внедрение применения подобных штаммов требует оценки безопасности. Отчетливо выраженный иммуностимулирующий эффект некоторых штаммов молочнокислых бактерий, безусловно, открывает возможность их повседневного профилактического приема пожилыми людьми в составе функциональных продуктов или пищевых добавок.

## ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Принимая решение о назначении пациенту пробиотика, необходимо ознакомиться с информацией об эффективности и безопасности данного штамма. К сожалению, не все медицинские источники содержат данные о возможных побочных эффектах; один из самых достоверных – база доказательной медицины Кокрэйн (Cochrane) [38]. Применение пробиотика требует особенно серьезного осмыслиения у пациентов в тяжелом состоянии, с синдромом «острого живота», иммуносупрессией (в частности, при нейтропении, получающих химиотерапию), у беременных, при наличии структурных поражений сердца, а также у недоношенных младенцев и у пожилых лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями; при всех этих состояниях отмечается повышенная кишечная проницаемость и недостаточная напряженность иммунитета и существует риск транслокации кишечных бактерий в кровоток [39–41]. Зарегистрированы случаи фунгемии, бактериемии и ишемии кишечника на фоне применения пробиотиков у пациентов в тяжелом состоянии и с пониженным иммунитетом; в крови выделен принимаемый штамм микроорганизма [41]. В исследовании, проведенном в Финляндии в 1995–2000 гг., где потребление лактобацилл населением превышает 6 кг в год на человека, установлена частота бактериемии 0,3 случая на 100 000 населения [42].

Специального изучения требует влияние пробиотиков на экспрессию генов хозяина. При применении пробиотиков с высокой устойчивостью к антибиотикам возникает серьезный вопрос о возможной передаче генов антибиотикорезистентности другим бактериям; для изучения этого явления организованы научные проекты PROSAFE (англ. Biosafety Evaluation of Probiotic Lactic Acid Bacteria for Human Consumption), ACE-ART (англ. Assessment and Critical Evaluation of Antibiotic Resistance Transferability in the Food Chain) и др. [43, 44]. Особенно актуальна передача генетической резистентности к ванкомицину, что описано для *Enterococcus*. Многие виды лактобацилл обладают природной устойчивостью к ван-

комицину, однако это объясняется особенностями строения компонентов стенки этих бактерий, которая не переносится в ходе генетического обмена [45, 46].

Большинство пробиотиков – молочнокислые бактерии, метаболизирующие углеводы с образованием молочной кислоты. В этом отношении важной характеристикой служит пропорция продуцируемых лево- и правовращающих изомеров лактата (L-и D-лактата). D-лактат усваивается слабее и может проявлять токсические свойства (вызывать лактат-ацидоз и энцефалопатию – заторможенность, нарушение когнитивных функций). Для каждого штамма желательно определять пропорцию вырабатываемых L/D-лактата. D-лактоацидоз был описан при лечении *Salmonella enteritidis* и применении пробиотиков у перенесших бариятрическое вмешательство [47]. Опасность колонизации тонкой кишки с развитием лактат-ацидоза повышена в условиях, предрасполагающих к избыточному бактериальному росту: при существенных нарушениях кишечной моторики, гипоацидности, на фоне приема опиоидов и ингибиторов протонной помпы [48, 49]. Настоятельно рекомендуется избегать назначать штаммы, продуцирующие D-лактат, младенцам до 12 мес.

Применение продуктов функционального питания и пищевых добавок, содержащих пробиотики с хорошо изученной безопасностью, может способствовать устранению расстройств функций кишечника, наблюдающихся на фоне неблагоприятных повседневных воздействий – нарушения стула, вздутия, недостаточно хорошей переносимости лактозы, диареи путешественников, диареи при приеме антибиотиков. Кроме того, профилактический прием пробиотиков в составе продуктов функционального питания и пищевых добавок может быть полезен для снижения частоты таких распространенных проблем, как респираторные инфекции и бактериальный вагиноз. Некоторые синбиотики содержат пребиотик инулин и три пробиотических штамма бактерий (*Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Bifidobacterium lactis* Bl-04), обладающих кислото-, пепсино- и желчеустойчивостью (поэтому отсутствует необходимость заключения бактерий в защитную капсулу), а также содержит витамины B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>.

*Lactobacillus* – самый распространенный род молочнокислых пробиотиков, предназначенный для повседневного приема и классифицирующийся международными органами по надзору за качеством пищевой и фармацевтической продукции как «в целом безопасный» (англ. Generally Recognized as Safe, GRAS). Лактобациллы отличаются высокой способностью к выработке бактерионанов и экзополисахаридов [50]. Экзополисахариды необходимы для формирования биопленки; эти же вещества придают молочнокислым продуктам характерную густую консистенцию. Способность к колонизации и адгезии с образованием биопленки играет важную роль в устойчивости молочнокислых бактерий к агрессивным факторам в кишечнике и защите от патогенных видов [51]. Образование биопленок зависит от химического состава среды, pH, наличия желчных кислот, муцина или питательных компонентов (пребиотиков) и в условиях поврежде-

ния и воспаления, а также нерационального питания может существенно нарушаться, вследствие чего эффективность от применения лечебных штаммов может значительно варьировать [52].

Среди наиболее широко применяющихся видов – *L. acidophilus*, обитающий в ротовой полости, кишечнике, влагалище, а также содержащийся в молоке и продуктах, изготавливающихся путем заквашивания. В исследовательском проекте PROSAFE не установлено случаев антибиотикорезистентности этого вида [43, 44]. *Lactobacillus acidophilus La-14* по фенотипу и генотипу относится к гомологической группе A I и выделена из кишечника человека. Она характеризуется очень высокой устойчивостью к соляной кислоте (>90% выживает в течение 3 ч при pH3) и желчным кислотам, высокой устойчивостью к действию пепсина и панкреатина. *L. acidophilus La-14* обладает очень высокой способностью к адгезии к кишечному эпителию, выраженным ингибирующим влиянием на *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, несколько менее выраженным – на *E. coli* и *Listeria monocytogenes*. Пропорция выработки L/D-лактата составляет в молярном отношении 60/40. Данный штамм обладает высокой способностью к деградации оксалатов благодаря наличию у него оксалил-коэнзим А-декарбоксилазы, поэтому может быть полезен в отношении заболеваний, ассоциированных с нарушениями обмена оксалата: гипероксалурии, мочекаменной болезни, хронической болезни почек, кардиомиопатии с нарушениями проводимости [53, 54]. В исследованиях на животных показано, что введение мышам с антибиотик-ассоциированной диареей *L. acidophilus La-14* и ее супернатанта способствует значительному повышению содержания лактобацилл и бифидобактерий, при этом угнетается аномально возросшая популяция кишечной палочки и энтерококка. *In vitro* *L. acidophilus La-14* в сравнении с *L. plantarum* вызывала значительно меньшую продукцию интерлейкина-10, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , но более высокую продукцию интерлейкина-12 (индуктора Т-хелперов 1-го типа, оказывающего противоопухолевое, противовирусное действие и противодействующее аллергическим реакциям). Даже чистая ДНК бактерии может оказывать подобный эффект [16]. В моделях колита также показано, что *Lactobacillus acidophilus La-14* не вызывает высокой продукции провоспалительного цитокина интерлейкина-10; поэтому штамм рассматривают не как подавляющий воспалительную реакцию, а, скорее, как усиливающий защиту от инфекций и противодействующий аллергии. В исследованиях на здоровых добровольцах применение штамма способствовало быстрому нарастанию уровня защитных иммуноглобулинов в крови после вакцинации.

*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (штамм BI-04) – анаэробная грамположительная молочнокислая бактерия, выявленная в строго анаэробной среде толстой кишки здорового человека, она является наиболее распространенной бифидобактерией, используемой в качестве пробиотика в коммерческих молочных продуктах в Северной Америке и Европе. *B. animalis subsp. lactis* устойчивы к кислотному и окислительному стрессу. *In vitro*

показано, что *B. animalis subsp. lactis* обладают высокой способностью к эпителиальной адгезии, способны модулировать иммунный ответ хозяина, усиливать барьерные функции кишечника, предотвращать микробный гастро-энтерит и колит, оказывают выраженный противокандидозный эффект [55]. Широкий спектр углеводных гидролаз *B. animalis subsp. lactis* предполагает способность к переработке разнообразных сложных углеводов, в т. ч. галактозидов молока и растительных олигосахаридов<sup>2</sup>.

Естественный пребиотик инулин по химическому строению представляет собой фруктан – полимерное соединение  $\beta$ -D-фруктозы, содержащее также одну молекулу  $\alpha$ -D-глюкозы. Инулином и другими фруктанами богаты многие растения, особенно корнеплоды (в частности, лук, чеснок, артишок). В промышленных целях инулин производится из корня цикория, топинамбура и агавы. В молекуле инулина входит от нескольких до 60 фруктозных остатков; инулин цикория характеризуется средней степенью полимеризации (10–20 сахаридных звеньев). К инулину близки по физиологическому значению короткоцепочечные фруктаны – левулен, олигофруктоза и некоторые другие. Олигосахариды устойчивы к действию человеческих ферментов и не способны всасываться в тонкой кишке. В толстой кишке они являются основным источником питания бифидобактерий. В процессе их метаболизма в кишечнике образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые улучшают защитную функцию кишечника и иммунный ответ организма.

Комбинация лактобацилл и бифидобактерий, в т. ч. с инулином, как правило, хорошо переносится даже при длительном ежедневном приеме [56].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема пробиотиков продолжает развиваться. Применение пробиотиков и синбиотиков как средств, наиболее приближенных к естественным, – одно из самых перспективных профилактических направлений медицины. Но и оно, представляясь на первый взгляд безопасным, требует постоянного переосмысливания, особенно у пациентов в тяжелом состоянии. Дор сих пор существует чрезвычайная неопределенность в отношении безопасности этих вмешательств у пожилых людей с серьезными сопутствующими заболеваниями, больных в критическом состоянии, младенцев и лиц с ослабленным иммунитетом [39]. Наряду с узнаванием новых уникальных свойств пробиотических штаммов и пребиотиков, появляются новые данные о возможных нежелательных эффектах. Совершенствуется понимание о наиболее оптимальных временных нишах применения пробиотиков в ходе болезни. По всей вероятности, в будущем назначение пробиотиков будет носить персонализированный характер.

Поступила / Received 27.04.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 31.05.2021  
Принята в печать / Accepted 01.06.2021

<sup>2</sup> Proteomes – *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (strain BI-04/DGCC2908/RB4825/SD5219). Available at: <https://www.uniprot.org/proteomes/UP000002343>.

## Список литературы

- Haak B.W., Prescott H.C., Wiersinga W.J. Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2042. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02042>.
- Мечников И.И. *Записки старого биолога. О том, как нужно жить и когда умирать.* М.: Родина; 2020. Режим доступа: <https://iknigi.net/avtor-ilya-mechnikov/184683-zapiski-starogo-biologa-o-tom-kak-nuzhno-zhit-i-kogda-umirat-ilya-mechnikov/read/page-1.html>.
- Scaldaferri F., Gerardi V., Mangiola F., Lopetuso L.R., Pizzoferrato M., Petito V. et al. Role and mechanisms of action of *Escherichia coli* Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update. *World J Gastroenterol.* 2016;22(24):5505–5511. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i24.5505>.
- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66(5):365–378. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2666378>.
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G., Merenstein D., Pot B. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Hogan D.E., Ivanan E.A., Robbins D.H. Probiotics: a review for clinical use. *Gastroenterology & Endoscopy News.* 2018;1–7. Available at: <https://www.gastroendonetnews.com/Review-Articles/Article/05-21/Probiotics-for-Clinical-Use/63435>.
- Laulund S., Wind A., Derkx P.M.F., Zuliani V. Regulatory and Safety Requirements for Food Cultures. *Microorganisms.* 2017;5(2):28. <https://doi.org/10.3390/microorganisms5020028>.
- Bernardeau M., Guguen M., Vernoux J.P. Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiology Reviews.* 2006;30(4):487–513. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00020.x>.
- Angelescu I., Zamfir M., Stancu M. et al. Identification and probiotic properties of lactobacilli isolated from two different fermented beverages. *Ann Microbiol.* 2019;69:1557–1565. <https://doi.org/10.1007/s13213-019-01540-0>.
- Gultekin F., Oner M.E., Savas H.B., Dogan B. Food additives and microbiota. *North Clin Istanb.* 2020;7(2):192–200. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.92499>.
- Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashirades S. et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell.* 2018;174(6):1388–1405.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>.
- Hills R.D., Pontefract B.A., Mishcon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019;11(7):1613. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>.
- Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D.A., Hirschfield G.M., Hold G. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016;65(2):330–339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
- Fontané L., Benaiges D., Goday A., Llauradó G., Pedro-Botet J. Influence of the microbiota and probiotics in obesity. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(6):271–279. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004>.
- Forssten S.D., Ouwehand A.C. Simulating colonic survival of probiotics in single-strain products compared to multi-strain products. *Microb Ecol Health Dis.* 2017;28(1):1378061. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1378061>.
- Lammers K.M., Brigidi P., Vitali B., Gionchetti P., Rizzello F., Caramelli E. et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;38(2):165–172. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00144-5).
- Milajeri A., Mousavi S.M., Sadeghi A., Salari-Moghaddam A., Parohan M., Larijani B., Esmaillzadeh A. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):633–649. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01931-8>.
- Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U., Venturi A., Lammers K., Brigidi P. et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1202–1209. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00171-9).
- Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>.
- Sudo N. Biogenic Amines: Signals Between Commensal Microbiota and Gut Physiology. *Front Endocrinol.* 2019;10:504. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00504>.
- Zhang Y., Guo X., Guo J., He Q., Li H., Song Y., Zhang H. Lactobacillus casei reduces susceptibility to type 2 diabetes via microbiota-mediated body chloride ion influx. *Sci Rep.* 2014;4:5654. <https://doi.org/10.1038/srep05654>.
- Parekh P.J., Nayi V.R., Johnson D.A., Vinik A.I. The Role of Gut Microflora and the Cholinergic Anti-inflammatory Neuroendocrine System in Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00055>.
- Gurung M., Li Z., You H., Rodrigues R., Jump D.B., Morgan A., Shulzenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020;51:102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>.
- Crovesy L., Ostrowski M., Ferreira D.M.T.P., Rosado E.L., Soares-Mota M. Effect of Lactobacillus on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(11):1607–1614. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.161>.
- Borgeraas H., Johnson L.K., Skattebu J., Hertel J.K., Hjelmesaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2018;19(2):219–232. <https://doi.org/10.1111/obr.12626>.
- Suzumura E.A., Bersch-Ferreira A.C., Torreglosa C.R., da Silva J., Coqueiro A., Kuntz M. et al. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Nutr Rev.* 2019;77(6):430–450. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz001>.
- Kumar M., Babaei P., Ji B., Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging.* 2016;4(1):3–16. <https://doi.org/10.3233/NHA-150002>.
- Landete J.M., Gaya P., Rodriguez E., Langa S., Peiroten Á., Medina M., Arqués J.L. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5939818. <https://doi.org/10.1155/2017/5939818>.
- Malaguarnera L., Cristaldi E., Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74(1):40–60. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.06.002>.
- Borchers A.T., Selmi C., Meyers F.J., Keen C.L., Gershwin M.E. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* 2009;44(1):26–46. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2296-0>.
- Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: An investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol.* 2001;21(4):264–271. <https://doi.org/10.1023/a:1010979225018>.
- Sultana R., McBain A.J., O'Neill C.A. Strain-dependent augmentation of tight-junction barrier function in human primary epidermal keratinocytes by lactobacillus and bifidobacterium lysates. *Applied and Environmental Microbiology.* 2013;79(16):4887–4894. <https://doi.org/10.1128/AEM.00982-13>.
- Sharma R., Kapila R., Dass G., Kapila S. Improvement in Th1/Th2 immune homeostasis, antioxidative status and resistance to pathogenic *E. coli* on consumption of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* fermented milk in aging mice. *Age.* 2014;36:9686–9703. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9686-4>.
- Yang H.Y., Liu S.L., Ibrahim S.A., Zhao L., Jiang J.L., Sun W.F., Ren F.Z. Oral administration of live *Bifidobacterium* substrains isolated from healthy centenarians enhanced immune function in BALB/c mice. *Nutr Res.* 2009;29(4):281–289. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.03.010>.
- Vidal K., Benyacoub J., Moser M., Sanchez-Garcia J., Serrat P., Segura-Roggero I. et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 on antigen-specific T-cell mediated immune responses in aged mice. *Rejuvenation Res.* 2008;11(5):957–964. <https://doi.org/10.1089/rej.2008.0780>.
- Molina V., Médici M., Villena J., Font G., Taranto M.P. Dietary Supplementation with Probiotic Strain Improves Immune-Health in Aged Mice. *Open J Immunol.* 2016;6(3):73–78. <https://doi.org/10.4236/oji.2016.63008>.
- van Beek A.A., Sovran B., Hugenholtz F., Meijer B., Hoogerland J.A., Mihailova V. et al. Supplementation with *Lactobacillus plantarum* WCFS1 Prevents Decline of Mucus Barrier in Colon of Accelerated Aging *Erc1-Δ7* Mice. *Front Immunol.* 2016;7:408. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00408>.
- Neunez M., Goldman M., Ghezzi P. Online Information on Probiotics: Does It Match Scientific Evidence? *Front Med (Lausanne).* 2020;6:296. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00296>.
- Davison J.M., Wischmeyer P.E. Probiotic and symbiotic therapy in the critically ill: State of the art. *Nutrition.* 2019;59:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.017>.
- Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., Morelli L., Cabana M., Claassen E. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: Is it safe? *Benef Microbes.* 2015;6(1):3–17. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0079>.
- Doron S., Snydman D.R. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2 Suppl):129–134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>.
- Salminen M., Tynkkynen S., Rautelin H., Saxelin M., Vaara M., Ruutu P. et al. *Lactobacillus* Bacteremia during a Rapid Increase in Probiotic Use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis.* 2002;35(10):1155–1160. <https://doi.org/10.1086/342912>.
- Сухорукова М.В., Тимохова А.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С. Чувствительность к антибиотикам штаммов бактерий, входящих в состав пробиотика Линекс. *Клиническая микробиология*

- и антимикробная химиотерапия. 2012;14(3):245–251. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2012/3/cmac-2012-t14-n3-p245>.
44. Захарова Н.В., Симаненков В.И. Эффективность и безопасность пробиотической терапии. *Врач.* 2014;(1):8–12. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=292182>.
  45. Delcour J., Ferain T., Deghorain M., Palumbo E., Hols P. The biosynthesis and functionality of the cell-wall of lactic acid bacteria. *Antonia Van Leeuwenhoek* 1999;76(1–4):159–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10532377>.
  46. McGuinness W.A., Malachowa N., DeLeo F.R. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med.* 2017;90(2):269–281. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656013>.
  47. Gigante A., Sardo L., Gasperini M.L., Molinaro A., Riggio O., Laviano A., Amoroso A. D-Lactic acidosis 25 years after bariatric surgery due to *Salmonella enteritidis*. *Nutrition.* 2012;28(1):108–111. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.07.005>.
  48. Rao S.S.C., Rehman A., Yu S., Andino N.M. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(6):162. <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0030-7>.
  49. Jacobs C., Coss Adame E., Attaluri A., Valestin J., Rao S.S. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(11):1103–1111. <https://doi.org/10.1111/apt.12304>.
  50. De Angelis M., Gobbiotti M. Lactobacillus spp.: General Characteristics. In: *Reference Module in Food Science.* 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.00851-9>.
  51. Kaplan H., Hultkins R.W. Fermentation of fructooligosaccharides by lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2000;66(6):2682–2684. <https://doi.org/10.1128/aem.66.6.2682-2684.2000>.
  52. Emanuel V., Adrian V., Diana P. Microbial Biofilm Formation under the Influence of Various Physical-Chemical Factors. *Biotech & Biotech Equip.* 2010;24(3):1993–1996. <https://doi.org/10.2478/V10133-010-0056-9>.
  53. Bendazzoli C., Turroni S., Gotti R., Olmo S., Brigidi P., Cavigliani V. Determination of oxalyl-coenzyme A decarboxylase activity in *Oxalobacter formigenes* and *Lactobacillus acidophilus* by capillary electrophoresis. *J Chromatogr B.* 2007;854(1–2):350–356. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.04.027>.
  54. Giardina S., Scilironi C., Michelotti A., Samuele A., Borella F., Daglia M., Marzatico F. In vitro anti-inflammatory activity of selected oxalate-degrading probiotic bacteria: potential applications in the prevention and treatment of hyperoxaluria. *J Food Sci.* 2014;79(3):384–390. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12344>.
  55. Toh M., Liu S.Q. Impact of coculturing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 with yeasts on microbial viability and metabolite formation. *J Appl Microbiol.* 2017;123(4):956–968. <https://doi.org/10.1111/jam.13571>.
  56. Morovic W., Roper J.M., Smith A.B., Mukerji P., Stahl B., Rae J.C., Ouwehand A.C. Safety evaluation of HOWARU® Restore (*Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bl-04 and *B. lactis* Bi-07) for antibiotic resistance, genomic risk factors and acute toxicity. *Food Chem Toxicol.* 2017;110:316–324. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.10.037>.

## References

1. Haak B.W., Prescott H.C., Wiersinga W.J. Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2042. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02042>.
2. Mechnikov I.I. An old biologist's sketches. How to live and when to die. Moscow: Rodina; 2020. (In Russ.) Available at: <https://iknigi.net/avtor-ilya-mechnikov/184683-zapiski-starogo-biologa-o-tom-kak-nuzhno-zhit-i-kogda-umirat-ilya-mechnikov/read/page/1.html>.
3. Scaldaferri F., Gerardi V., Mangioli F., Lopetuso L.R., Pizzoferrato M., Petito V. et al. Role and mechanisms of action of *Escherichia coli* Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update. *World J Gastroenterol.* 2016;22(24):5505–5511. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i24.5505>.
4. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66(5):365–378. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2666378>.
5. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G., Merenstein D., Pot B. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
6. Hogan D.E., Ivanina E.A., Robbins D.H. Probiotics: a review for clinical use. *Gastroenterology & Endoscopy News.* 2018;1–7. Available at: <https://www.gastroendnews.com/Review-Articles/Article/05-21/Probiotics-for-Clinical-Use/63435>.
7. Laurlund S., Wind A., Derkx P.M.F., Zuliani V. Regulatory and Safety Requirements for Food Cultures. *Microorganisms.* 2017;5(2):28. <https://doi.org/10.3390/microorganisms5020028>.
8. Bernardau M., Guguen M., Vernoux J.P. Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiology Reviews.* 2006;30(4):487–513. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00020.x>.
9. Angelescu I., Zamfir M., Stancu M. et al. Identification and probiotic properties of lactobacilli isolated from two different fermented beverages. *Ann Microbiol.* 2019;69:1557–1565. <https://doi.org/10.1007/s13213-019-01540-0>.
10. Gultekin F., Oner M.E., Savas H.B., Dogan B. Food additives and microbiota. *North Clin Istanb.* 2020;7(2):192–200. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.92499>.
11. Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashirades S. et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell.* 2018;174(6):1388–1405.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>.
12. Hills R.D., Pontefract B.A., Mishcon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019;11(7):1613. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>.
13. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D.A., Hirschfield G.M., Hold G. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016;65(2):330–339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
14. Fontané L., Benaiges D., Goday A., Llaudaró G., Pedro-Botet J. Influence of the microbiota and probiotics in obesity. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(6):271–279. <https://doi.org/10.1016/j.carter.2018.03.004>.
15. Forsten S.D., Ouwehand A.C. Simulating colonic survival of probiotics in single-strain products compared to multi-strain products. *Microb Ecol Health Dis.* 2017;28(1):1378061. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1378061>.
16. Lammers K.M., Brigidi P., Vitali B., Gionchetti P., Rizzello F., Caramelli E. et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;38(2):165–172. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00144-5).
17. Milajerdi A., Mousavi S.M., Sadeghi A., Salari-Moghaddam A., Parohan M., Larijani B., Esmailzadeh A. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):633–649. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01931-8>.
18. Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U., Venturi A., Lammers K., Brigidi P. et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1202–1209. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00171-9).
19. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>.
20. Sudo N. Biogenic Amines: Signals Between Commensal Microbiota and Gut Physiology. *Front Endocrinol.* 2019;10:504. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00504>.
21. Zhang Y., Guo X., Guo J., He Q., Li H., Song Y., Zhang H. *Lactobacillus casei* reduces susceptibility to type 2 diabetes via microbiota-mediated body chloride ion influx. *Sci Rep.* 2014;4:5654. <https://doi.org/10.1038/srep05654>.
22. Parekh P.J., Nayi V.R., Johnson D.A., Vinik A.I. The Role of Gut Microflora and the Cholinergic Anti-inflammatory Neuroendocrine System in Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00055>.
23. Gurung M., Li Z., You H., Rodrigues R., Jump D.B., Morgan A., Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020;51:102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>.
24. Crovesi L., Ostrowski M., Ferreira D.M.T.P., Rosado E.L., Soares-Mota M. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(11):1607–1614. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.161>.
25. Borgeraas H., Johnson L.K., Skattebu J., Hertel J.K., Hjelmesaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2018;19(2):219–232. <https://doi.org/10.1111/obr.12626>.
26. Suzumura E.A., Bersch-Ferreira Á.C., Torreglosa C.R., da Silva J., Coqueiro A., Kuntz M. et al. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Nutr Rev.* 2019;77(6):430–450. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz001>.
27. Kumar M., Babaei P., Ji B., Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging.* 2016;4(1):3–16. <https://doi.org/10.3233/NHA-150002>.

28. Landete J.M., Gaya P., Rodríguez E., Langa S., Peirotén Á., Medina M., Arqué J.L. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5939818. <https://doi.org/10.1155/2017/5939818>.
29. Malaguarnera L., Cristaldi E., Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74(1):40–60. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.06.002>.
30. Borchers A.T., Selmi C., Meyers F.J., Keen C.L., Gershwin M.E. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* 2009;44(1):26–46. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2296-0>.
31. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: An investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol.* 2001;21(4):264–271. <https://doi.org/10.1023/a:1010979225018>.
32. Sultana R., McBain A.J., O'Neill C.A. Strain-dependent augmentation of tight-junction barrier function in human primary epidermal keratinocytes by lactic acid and bifidobacterium lysates. *Applied and Environmental Microbiology.* 2013;79(16):4887–4894. <https://doi.org/10.1128/AEM.00982-13>.
33. Sharma R., Kapila R., Dass G., Kapila S. Improvement in Th1/Th2 immune homeostasis, antioxidant status and resistance to pathogenic *E. coli* on consumption of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* fermented milk in aging mice. *Age.* 2014;36:9686–9703. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9686-4>.
34. Yang H.Y., Liu S.L., Ibrahim S.A., Zhao L., Jiang J.L., Sun W.F., Ren F.Z. Oral administration of live *Bifidobacterium* substrains isolated from healthy centenarians enhanced immune function in BALB/c mice. *Nutr Res.* 2009;29(4):281–289. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.03.010>.
35. Vidal K., Benyacoub J., Moser M., Sanchez-Garcia J., Serrant P., Segura-Roggero I. et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 on antigen-specific T-cell mediated immune responses in aged mice. *Rejuvenation Res.* 2008;11(5):957–964. <https://doi.org/10.1089/rej.2008.0780>.
36. Molina V., Médici M., Villena J., Font G., Taranto M.P. Dietary Supplementation with Probiotic Strain Improves Immune-Health in Aged Mice. *Open J Immunol.* 2016;6(3):73–78. <https://doi.org/10.4236/oji.2016.63008>.
37. van Beek A.A., Sovran B., Hugenholtz F., Meijer B., Hoogerland J.A., Mihailova V. et al. Supplementation with *Lactobacillus plantarum* WCF51 Prevents Decline of Mucus Barrier in Colon of Accelerated Aging *Ercc1-/-Δ7* Mice. *Front Immunol.* 2016;7:408. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00408>.
38. Neunez M., Goldman M., Ghezzi P. Online Information on Probiotics: Does It Match Scientific Evidence? *Front Med (Lausanne).* 2020;6:296. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00296>.
39. Davison J.M., Wischmeyer P.E. Probiotic and synbiotic therapy in the critically ill: State of the art. *Nutrition.* 2019;59:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.017>.
40. Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., Morelli L., Cabana M., Claassen E. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: Is it safe? *Benef Microbes.* 2015;6(1):3–17. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0079>.
41. Doron S., Snydman D.R. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2 Suppl.):129–134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>.
42. Salminen M., Tynkkynen S., Rautelin H., Saxelin M., Vaara M., Ruutu P. et al. *Lactobacillus* Bacteremia during a Rapid Increase in Probiotic Use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis.* 2002;35(10):1155–1160. <https://doi.org/10.1086/342912>.
43. Sukhorukova M.V., Timokhova A.V., Edelstein M.V., Kozlov R.S. Antimicrobial susceptibility of bacterial strains contained in the probiotic preparation "Linex" (Sandoz). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2012;14(3):245–251. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2012/3/cmac-2012-t14-n3-p245>.
44. Zakharova N.V., SImanenkov V.I. Efficiency and safety of probiotic therapy. *Vrach = Vrach (The Doctor).* 2014;(1):8–12. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=292182>.
45. Delcour J., Ferain T., Deghorain M., Palumbo E., Hols P. The biosynthesis and functionality of the cell-wall of lactic acid bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1999;76(1–4):159–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10532377>.
46. McGuinness W.A., Malachowa N., DeLeo F.R. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med.* 2017;90(2):269–281. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656013>.
47. Gigante A., Sardo L., Gasperini M.L., Molinari A., Riggio O., Laviano A., Amoroso A. D-Lactic acidosis 25 years after bariatric surgery due to *Salmonella enteritidis*. *Nutrition.* 2012;28(1):108–111. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.07.005>.
48. Rao S.S.C., Rehman A., Yu S., Andino N.M. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(6):162. <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0030-7>.
49. Jacobs C., Coss Adame E., Attaluri A., Valestin J., Rao S.S. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(11):1103–1111. <https://doi.org/10.1111/apt.12304>.
50. De Angelis M., Gobbetti M. *Lactobacillus* spp.: General Characteristics. In: *Reference Module in Food Science.* 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.00051-9>.
51. Kaplan H., Hutzkins R.W. Fermentation of fructooligosaccharides by lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2000;66(6):2682–2684. <https://doi.org/10.1128/aem.66.6.2682-2684.2000>.
52. Emanuel V., Adrian V., Diana P. Microbial Biofilm Formation under the Influence of Various Physical-Chemical Factors. *Biotech & Biotech Equip.* 2010;24(3):1993–1996. <https://doi.org/10.2478/V10133-010-0056-9>.
53. Bendazzoli C., Turroni S., Gotti R., Olmo S., Brigidi P., Cavrini V. Determination of oxalyl-coenzyme A decarboxylase activity in *Oxalobacter formigenes* and *Lactobacillus acidophilus* by capillary electrophoresis. *J Chromatogr B.* 2007;854(1–2):350–356. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.04.027>.
54. Giardina S., Scilironi C., Michelotti A., Samuele A., Borella F., Daghia M., Marzatico F. In vitro anti-inflammatory activity of selected oxalate-degrading probiotic bacteria: potential applications in the prevention and treatment of hyperoxaluria. *J Food Sci.* 2014;79(3):384–390. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12344>.
55. Toh M., Liu S.Q. Impact of coculturing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 with yeasts on microbial viability and metabolite formation. *J Appl Microbiol.* 2017;123(4):956–968. <https://doi.org/10.1111/jam.13571>.
56. Morovic W., Roper J.M., Smith A.B., Mukerji P., Stahl B., Rae J.C., Ouwehand A.C. Safety evaluation of HOWARU® Restore (Lactobacillus acidophilus NCFM, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bl-04 and *B. lactis* Bi-07) for antibiotic resistance, genomic risk factors and acute toxicity. *Food Chem Toxicol.* 2017;110:316–324. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.10.037>.

### Информация об авторах:

**Шульпекова Юлия Олеговна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; [jshulpekova@gmail.com](mailto:jshulpekova@gmail.com)

**Русыев Вячеслав Юрьевич**, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 107076, Россия, Москва, Потешная ул., д. 3; [slava.rusyaev@yandex.ru](mailto:slava.rusyaev@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Yulia O. Shulpekova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; [jshulpekova@gmail.com](mailto:jshulpekova@gmail.com)

**Vyacheslav Yu. Rusyaev**, Clinical Resident, Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 3, Poteschnaya St., Moscow, 107076, Russia; [slava.rusyaev@yandex.ru](mailto:slava.rusyaev@yandex.ru)

# Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести пролонгированным месалазином в реальной клинической практике

О.В. Князев<sup>1-3</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>, oleg7@bk.ru

А.В. Каграманова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>, kagramanova@me.com

А.А. Лищинская<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>, lalbiba@inbox.ru

<sup>1</sup> Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салыма Адиля, д. 2

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30

## Резюме

**Введение.** Язвенный колит (ЯК) относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля. Для поддержания клинической и эндоскопической ремиссии ЯК необходимы высокие дозы перорального гранулированного месалазина, которые могут быть достаточными и, возможно, более приемлемыми для пациентов, поскольку некоторые исследования показали, что приверженность к местной терапии значительно ниже, чем к пероральным препаратам 5-АСК.

**Цель работы.** Оценить эффективность лечения больных язвенным колитом (ЯК) средней степени тяжести левостороннего и тотального поражения, получающих пролонгированную форму месалазина с этилцеллюлозным покрытием.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов лечения больных ЯК, получающих пролонгированную форму месалазина. Обследовано 87 больных ЯК, получавших гранулированный месалазин с этилцеллюлозным покрытием, из них 38 (43,7%) мужчин и 49 (56,3%) женщин. Возраст больных составил в среднем  $38,3 \pm 12,6$  лет.

**Результаты и обсуждение.** Через 2 нед. от начала терапии пролонгированным месалазином большинство пациентов – 71 (81,6%) ответили на проводимую терапию. Через 12 нед. у 71 (81,6%) из 87 больных ЯК, ответивших на терапию пролонгированным месалазином, сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с  $7,6 \pm 0,99$  до  $2,6 \pm 0,25$  балла. Отмечалось достоверное снижение СРБ, СОЭ, лейкоцитоза, фекального кальпротектина. Через 26 нед. индекс Мейо в группе больных сохранялся в среднем на уровне 2,2–2,3 балла. Количество больных ЯК с заживлением СОТК составило 32 (36,8%) пациента. Через год от начала терапии пролонгированным месалазином клиническая ремиссия сохранялась у 69 (79,3%) больных ЯК, ответивших на терапию, из них клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (36,8%) пациентов. За год наблюдения у больных ЯК, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания.

**Выводы.** Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина  $\geq 3$  г/день в сочетании с местным месалазином. Наиболее предпочтительными формами месалазинов с точки зрения эффективности и приверженности к лечению являются пролонгированные формы месалазинов.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, месалазин с этилцеллюлозным покрытием, препараты 5-аминосалициловой кислоты, пролонгированный месалазин, язвенный колит

**Для цитирования:** Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести пролонгированным месалазином в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(15):144–151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-144-151>.

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

# Effectiveness of treatment of moderate ulcerative colitis with prolonged mesalazine in real clinical practice

Oleg V. Knyazev<sup>1-3</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>, oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>, kagramanova@me.com

Albina A. Lishchinskaya<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>, lalbiba@inbox.ru

<sup>1</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

<sup>2</sup> Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia

## Abstract

**Introduction.** Ulcerative colitis (UC) is one of the severe therapeutic diseases. High doses of oral granular mesalazine are required to maintain clinical and endoscopic remission of UC, which may be sufficient and supposedly more acceptable for patients, as some studies showed that adherence to topical therapy is significantly lower than to oral 5-ASA drugs.

**Objective of the study.** To evaluate the efficacy of therapy of patients with moderate left-sided ulcerative colitis (UC) and pancolitis receiving prolonged-release ethylcellulose-coated mesalazine.

**Materials and methods.** The evaluation of the outcomes of treatment of UC patients who received prolonged-release mesalazine was carried out. We examined 87 patients with UC who received granular ethylcellulose-coated mesalazine, of those 38 (43.7%) men and 49 (56.3%) women. The average age of the enrolled patients was  $38.3 \pm 12.6$  years.

**Results and discussion.** After 2 weeks from the beginning of therapy with prolonged-release mesalazine, the majority of patients – 71 (81.6%) responded to the therapy. After 12 weeks, 71 (81.6%) of 87 UC patients, who responded to therapy with prolonged-release mesalazine, remained in clinical remission. On average, the Mayo score in the group decreased from  $7.6 \pm 0.99$  to  $2.6 \pm 0.25$  points. There was a significant decrease in CRP, ESR, leukocytosis, and fecal calprotectin. After 26 weeks, Mayo score in the group of patients remained on average at the level of 2.2–2.3 points. The number of UC patients with colon mucosal healing was 32 (36.8%) patients. A year after the start of therapy with prolonged-release mesalazine, 69 (79.3%) UC patients who responded to therapy had a clinical remission, of those 32 (36.8%) patients had a clinical and endoscopic remission. During the year of observation, no case of surgical intervention or re-hospitalization due to exacerbation of the disease was recorded in patients with UC who achieved remission.

**Conclusions.** Treatment of moderate active UC should begin with oral mesalazine  $\geq 3$  g per day in combination with topical mesalazine. The prolonged-release mesalazines are the most preferred

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, mesalazine with ethylcellulose coating, 5-aminosalicylic acid, prolonged mesalazine, ulcerative colitis

**For citation:** Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A. Effectiveness of treatment of moderate ulcerative colitis with prolonged mesalazine in real clinical practice. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(15):144–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-144-151>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением слизистого и подслизистого слоев оболочки толстой кишки. Язвенный колит (ЯК) относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля ввиду рецидивирующего трудноконтролируемого течения, тяжелых осложнений, иногда требующих хирургического вмешательства [1].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ЯК в последние десятилетия. В экономически развитых странах она составляет до 30 человек на 100 тыс. населения, причем пик приходится на социально активный возраст от 20 до 40 лет [2]. Согласно последним данным, распространенность язвенного колита (ЯК) в Северной Америке составляет 238 случаев на 100 тыс. населения, болезни Крона (БК) – 201 на 100 тыс., распространенность ЯК в Европе – 505 на 100 тыс., БК – 322 на 100 тыс.; заболеваемость ЯК в Северной Америке – 37 на 100 тыс. населения, БК – 26 на 100 тыс., заболеваемость ЯК в Европе – 24,3 на 100 тыс., БК – 12,7 на 100 тыс. [3].

В последние десятилетия в России, так же как и во всем мире, был зафиксирован неуклонный рост заболеваемости и распространенности воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [4]. По результатам отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ВЗК в России составляет 19,3–29,8 случая на 100 тыс. населения для ЯК и 3,0–4,5 на 100 тыс. – для БК [5–7].

Выбор консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Последние исследования свидетельствуют, что для обеспечения длительной стойкой ремиссии пациенты с ЯК должны оставаться на постоянной противорецидивной терапии [8, 9]. Однако 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 [10].

Целью терапии язвенного колита является достижение и поддержание бесстериоидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 нед. после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение хирургического лечения.

В соответствии с концепцией STRIDE, достижение клинической и эндоскопической ремиссии рассматривается как разрешение симптомов (ректального кровотечения и диареи) и исчезновение рыхлости и изъязвления слизистой оболочки кишки при сигмо-/колоноскопии (Мейо 0–1). Доступные биомаркеры (С-реактивный белок (СРБ) и фекальный кальпротектин (ФКП) на настоящий

момент не являются показателями для достижения цели лечения, но могут быть использованы у части пациентов в качестве показателей мониторинга эффективности проводимой терапии [11].

Традиционными препаратами первой линии при лечении легких и среднетяжелых форм ЯК для купирования обострения, а также для поддержания ремиссии являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [12]. В многочисленных клинических исследованиях доказана клиническая эффективность и безопасность препаратов 5-АСК. Систематические обзоры продемонстрировали, что пероральный прием 5-АСК в дозах более 2 г в день эффективнее, чем плацебо [13–16].

Существуют различные формы препаратов 5-АСК: для системной терапии (для перорального приема) и для местной терапии (препараты, которые непосредственно вводят в толстую кишку). Системная терапия препаратами 5-АСК проводится пациентам с распространенным поражением толстой кишки (первая линия терапии при тотальном и левостороннем ЯК, вторая линия мототерапии только при проктите). В настоящее время существуют различные пероральные формы доставки месалазина в толстую кишку: немедленного (непролонгированного) высвобождения 5-АСК и замедленного (пролонгированного); покрытые кишечнорастворимой оболочкой и покрытые полупроницаемой мембраной (гранулированные формы и месалазины ММХ) [17]. Основная задача пероральных форм – доставить максимальное количество активного действующего вещества в воспаленные участки толстой кишки, т. к. достижение и поддержание ремиссии ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) [18]. Пролонгированные лекарственные формы – это лекарственные формы с модифицированным высвобождением, которые вследствие замедления высвобождения лекарственного вещества обеспечивают увеличение продолжительности его действия.

В настоящее время в ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность новых пролонгированных форм месалазина – гранул 5-АСК и ММХ месалазина, которые превосходят обычные 5-АСК. К ним относятся гранулы препарата ТН «Пентаса», гранулы ТН «Салофальк», таблетки ТН «Мезавант» [19].

Одной из наиболее современных считается форма пролонгированного высвобождения месалазина ТН «Пентаса», состоящая из микрогранул 5-АСК, на которые, после приема внутрь, распадаются гранулы препарата. Микрогранулы покрыты полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы, разработанной для контролируемого высвобождения, которое начинается в двенадцатиперстной кишке и продолжается до пораженных участков дистальных отделов кишечника<sup>1, 2</sup> [20]. Связывание с белками плазмы препарата ТН «Пентаса» составляет 43%. Метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и в печени с образованием N-ацетил-5-АСК. Период

полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет от 0,5 до 2 ч. Месалазин выводится с мочой, преимущественно в ацетилированной форме<sup>3</sup>.

В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита [21], при легкой атаке левостороннего и тотального ЯК рекомендовано назначение месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,4–3 г/сут (или сульфасалазин 3 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). При отсутствии эффекта от комбинированной терапии препаратами 5-АСК рекомендовано назначение ректальных форм глюокортикоидов (ГКС). В случае достижения ремиссии рекомендовано проводить поддерживающую терапию пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2–2,4 г/сут. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г × 2 раза в неделю («терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. Допустимо назначение сульфасалазина (2 г) вместо месалазина. При среднетяжелой атаке левостороннего и тотального ЯК, при первой атаке или рецидиве рекомендовано назначение перорального месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 3,0–4,8 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ также оценивается через 2 нед. При улучшении клинической симптоматики и положительной лабораторной динамике терапия продолжается до 6–8 нед. При достижении ремиссии рекомендована поддерживающая терапия препаратами месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2–2,4 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г × 2 раза в неделю. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (т. н. «терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. При отсутствии эффекта от 5-АСК показано назначение системных стероидов в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона, в сочетании с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг. При достижении ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

В настоящее время продолжается работа над созданием оптимальных форм доставки месалазина ко всем отделам толстой кишки, а также работа по выбору наиболее рациональных схем терапии ЯК.

**Цель работы:** оценить эффективность лечения больных ЯК средней степени тяжести левостороннего и тотального поражения, получающих пролонгированную форму месалазина «Пентаса».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделе патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ мы провели клинический анализ результатов лечения 87 больных ЯК средней степени тяжести с лево-

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаса гранулы, пролонгированного действия для приема внутрь. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаса таблетки, пролонгированного действия. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаса гранулы, пролонгированного действия для приема внутрь. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

сторонним и тотальным поражением толстой кишки, получающих препарат пролонгированного действия «Пентаса», содержащий гранулированный месалазин, который после приема внутрь медленно высвобождается из лекарственной формы в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке.

Диагноз «ЯК» подтвержден с помощью колоноскопии, ирригографии, гистологического исследования. Исключен инфекционный генез колита.

Было обследовано и проанализировано 87 больных ЯК, получавших гранулированный месалазин ТН «Пентаса», из них 38 (43,7%) мужчин и 49 (56,3%) женщин. Возраст больных составил от 26 до 49 лет, в среднем  $38,3 \pm 12,6$  лет.

Пациенты, помимо приема гранулированных месалазинов reg os, получали месалазины местно, в виде микроклизм, суппозиториев или ректальной пены в соответствии с Клиническими рекомендациями [21].

Все 87 (100,0%) больных ЯК, включенных в исследование, имели среднетяжелую степень заболевания согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо) (табл. 1) [21].

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder [22] применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

**Примечание.** ИМ: ≤ 2 баллов – ремиссия ЯК, 3–5 баллов – легкое течение (низкая активность), 6–10 баллов – средняя степень тяжести (умеренная активность), 11–12 баллов – тяжелое течение ЯК.

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 внецишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Целью проводимой терапии являлось достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции [1].

Эффективность терапии оценивали по ответу на терапию месалазинами, необходимость назначения глюкокортикоидов по индексу Мейо (клинико-эндоскопическому) [21] (табл. 1), уровню гемоглобина, лейко-

цитов, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, СРБ, сывороточного железа, фекального кальпротектина через 12 нед. от начала терапии.

Время наблюдения за пациентами составило 52 нед.

В качестве конечных точек исследования, т. е. показателей эффективности терапии, были использованы следующие критерии оценки лечения:

- быстрый клинический ответ (частота уменьшения или исчезновения клинических симптомов после первой недели лечения) в течение недели,
- ранний клинический ответ (динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и внецишечных проявлений после индукционного курса на 8-й нед. лечения),
- клиническая ремиссия констатировалась при исчезновении примеси крови в стуле и снижении частоты дефекаций до 3 раз в сутки и менее.
- достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 12 нед. и более после начала терапии.

Оценивалась динамика клинических симптомов и лабораторных показателей активности воспалительного процесса на 12-й нед. лечения.

Ответ на лечение оценивался как уменьшение оценки по шкале Мейо не менее чем на 30%, а ремиссия была определена как оценка по шкале Мейо 0–3 балла (табл. 3).

Эндоскопическая ремиссия оценивалась по шкале оценки состояния СОТК по Schroeder [22].

Отсутствие значительного улучшения симптомов, неэффективность терапии 5-АСК или перевод на ГКС определялись как неудача терапии месалазинами.

Основные демографические, клинические и лабораторные характеристики больных ЯК обеих групп представлены в табл. 2.

Статистический анализ. Данные собирали в специально разработанной форме отчета о клиническом случае (CRF) и вручную вводили в электронную таблицу Microsoft Excel. Все статистические анализы проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Непрерывные переменные суммировали с использованием средних и стандартного отклонений, а категориальные переменные суммировали с использованием частотных чисел и процентных распределений. Сравнение суммарной

■ **Таблица 1.** Тяжесть атак согласно индексу активности язвенного колита (индексу Мейо)

■ **Table 1.** 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/день больше обычной	на 3–4/день больше обычной	на 5/день 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 атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.

статистики переменных по группам проводили с использованием t-критерия Стьюдента для сравнения средних непрерывных переменных. Мы также провели проверку нормальности для непрерывных переменных с использованием непараметрического критерия Колмогорова – Смирнова (K-S test).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 2 нед. от начала терапии пролонгированным месалазином «Пентаса» большинство пациентов – 71 (81,6%) ответили на проводимую терапию. У пациентов сократилась частота стула до 3–5 раз в сутки, уменьшилось наличие патологических примесей в кале, по лабораторным показателям уменьшилась анемия, лейкоцитоз, снизился уровень СРБ, СОЭ. У 16 пациентов (18,4%) не было должного ответа на терапию. В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию: сохраняющаяся или незначительно уменьшившаяся кровавая диарея, анемия, лейкоцитоз, сохраняющийся высокий уровень СРБ, СОЭ и фекального кальпротектина пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных ЯК [21].

Через 12 нед. у 71 (81,6%) из 87 больных ЯК, ответивших на терапию пролонгированным месалазином «Пентаса», сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с  $7,6 \pm 0,99$  до  $2,6 \pm 0,25$  баллов. Отмечалось достоверное снижение показателей воспалительного процесса (СРБ, СОЭ, лейкоцитоз, фекальный кальпротектин и пр.). Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 2.

При достижении ремиссии проводилась поддерживающая терапия пролонгированным месалазином «Пентаса» в дозе 4 гр/сут + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю.

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 баллов. Проанализировано количество больных ЯК с заживлением СОТК: их количество составило 32 (36,8%) пациента. Таким образом, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута более чем у 35% больных ЯК, что соответствует многочисленным литературным данным [22]. Основные клинико-лабораторные показатели в среднем оставались в пределах референсных значений, достигнутых через 12 нед. от начала терапии (табл. 3).

Через 44 нед. от начала терапии гранулированным месалазином «Пентаса» у двух пациентов (2,8%) из 71, достигших клинической ремиссии ЯК, произошел рецидив заболевания: индекс Мейо повысился до 11 и 12 баллов, частота стула увеличилась до 10–14 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 96 и 100 г/л,

● **Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов с язвенным колитом (n = 87)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	38(43,7)/49 (56,3)
Возраст, годы (M + m)*	38,3 ± 12,6
Возраст на момент постановки диагноза, (M ± m)	29,9 ± 5,2
Длительность заболевания, (M ± m)	6,1 ± 2,2
Оценка по общей шкале Мейо, n (%)	0 (0,0)
0–3	12 (13,8)
7–9	75 (86,2)
10–12	0 (0,0)
Степень тяжести заболевания, n (%)	
Легкая	0 (0,0)
Среднетяжелая	87 (100,0)
Тяжелая	0 (0,0)
Сверхтяжелая	0 (0,0)
Протяженность поражения, n (%)	
Левосторонний колит, n (%)	48 (55,2)
Тотальный колит, n (%)	39 (44,8)
Наличие кишечных осложнений, n (%)	0 (0,0)
Внекишечные проявления, n (%)	
Всего, n (%)	22 (25,3)
Скелетно-мышечные поражения, n (%)	14 (16,1)
Поражение кожи и слизистых, n (%)	7 (8,0)
Другое, n (%)	1 (1,1)

\* M ± m – среднее ± среднее отклонение.

уровень лейкоцитов повысился до  $14,0 \times 10^9/\text{л}$  и  $15,8 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов – до  $468 \times 10^9/\text{л}$  и  $408 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – до 66 и 42 мм/ч, СРБ – до 71 и 46 мг/л, уровень сывороточного железа снизился до 6,9 и 7,8 мкмоль/л, соответственно, уровень фекального кальпротектина составил в обоих случаях  $> 1800$  мкгр/гр. Пациентам назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах.

Таким образом, через год от начала терапии пролонгированным месалазином «Пентаса» клиническая ремиссия сохранялась у 69 (79,3%) больных ЯК, ответивших на терапию, из них клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (36,8%) пациентов [22].

За год наблюдения у больных ЯК, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей больных язвенным колитом через 12 нед. от начала терапии  
Table 3. Changes in clinical and laboratory findings of patients with ulcerative colitis at 12 weeks from the start of therapy

№ п/п	Показатели	Исходные показатели (n = 87)	Показатели через 12 нед. (n = 84)	p
1	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	7,6 ± 0,99	2,6 ± 0,25	<0,001
2	Гемоглобин, г/л	113,2 ± 7,8	120,7 ± 1,01	<0,001
3	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,4 ± 2,8	7,8 ± 0,3	<0,001
4	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	467,6 ± 88,6	291,2 ± 10,6	<0,001
5	СОЭ, мм/час	21,9 ± 6,7	15,5 ± 0,6	<0,001
6	СРБ, мг/л	15,9 ± 6,4	7,3 ± 0,56	<0,001
7	Сывороточное железо, мкмоль/л	7,5 ± 3,3	14,3 ± 0,5	<0,001
8	Фекальный кальпротектин, мкг/гр	1147,6 ± 451,7	414,7 ± 47,3	<0,001

обострения заболевания. Безопасность, переносимость и приверженность к лечению являются важными аспектами поддерживающей терапии. Приведенный нами анализ также продемонстрировал, что пролонгированный месалазин «Пентаса» хорошо переносится у пациентов с ЯК, непредвиденные нежелательные реакции на фоне приема пролонгированного препарата отсутствовали.

## ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования подтверждают, что месалазины остаются препаратами первой линии лечения больных ЯК легкой и средней степени тяжести. Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина >2 г/день в сочетании с местным месалазином. Наиболее предпочтительными формами месалазинов с точки зрения эффективности и приверженности к лечению являются пролонгированные формы месалазинов. Эффективность

пролонгированного месалазина «Пентаса» сопоставима, а в некоторых случаях и выше по сравнению с другими месалазинами, которые применяются для лечения ЯК.

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 СОТК.

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. Чтобы подтвердить выводы о большей эффективности пролонгированных форм месалазинов по сравнению с непролонгированными месалазинами, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования.

Поступила / Received 18.05.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 23.07.2021  
Принята в печать / Accepted 26.07.2021



## Список литературы

- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., Михайлянц Г.С., Атрошенко А.О., Ручкина И.Н. *Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга*. М.: Вита-ПРЕСС; 2017. 120 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29999936>.
- M'Koma A.E. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clinical Medicine Insights Gastroenterology*. 2013;6:33–47. <https://doi.org/10.4137/cgast.s12731>.
- 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*. 2018;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66–73. <https://doi.org/10.17116/dokgas-tr2020902166>.
- 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.
- Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А., Осиенко М.Ф., Максимов В.Н., Воевода М.И. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2008;18(6):68–74. Режим доступа: [https://old-gastro-j.ru/files/s11\\_1256909294.pdf](https://old-gastro-j.ru/files/s11_1256909294.pdf).
- Николаева Н.Н., Чечеткина И.Д., Николаева Л.В., Гигиева Н.Л. Эпидемиология язвенного колита и болезни Крона в Красноярском крае. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004;14(5S23):133. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32257612>.
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x>.
- Baghaei A., Emami M.H., Adibi P., Tavakkoli H., Daghaghzadeh 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. [https://doi.org/10.4103/ijpm.IJPM\\_316\\_17](https://doi.org/10.4103/ijpm.IJPM_316_17).
- Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and man-

- agement of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(10):991–1030. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>.
11. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands B.E., Reinisch W, Bemelman W, Bryant R.V. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1338. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>.
  12. 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>.
  13. Sutherland L., May G., Shaffer E. SulFasaLazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*. 1993;118(7):540–549. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009>.
  14. Sutherland L.R., MacDonalD J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000544. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625537/>.
  15. Sutherland L.R., Roth D.E., Beck P.L. Alternatives to SulFasaLazine: A Meta-analysis of 5-ASA in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 1997;3(2):65–78. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282747/>.
  16. Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10: CD000544. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076890/>.
  17. Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. *Медицинский совет*. 2017;(15):44–50. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-44-50>.
  18. D'Incà R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., Giron M.C., Sturniolo G.C. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5665–5670. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5665>.
  19. Rasmussen S.N., Bondesen S., Hvidberg E.F., Hansen S.H., Binder V., Halskov S., Flachs H. 5-aminosalicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology*. 1982;83(5):10621070. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7117789/>
  20. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al. Third European Evidencebased Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769784. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>.
  21. Ивашин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита (проект). *Колопроктология*. 2020;2(19):8–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
  22. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Istrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
  23. Römkens T.E., Kampschreuer M.T., Drenth J.P., van Oijen M.G., de Jong D.J. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(11):2190–2198. <https://doi.org/10.1002/ibd.22939>.

## References

1. Khatkov I.E., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Mikhailyants G.S., Atroschenko A.O., Ruchkina I.N. *Inflammatory bowel disease in the practice of physicians and surgeons*. Moscow: Vita-PRESS; 2017. 120 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29999936>.
2. M'Koma A.E. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clinical Medicine Insights Gastroenterology*. 2013;6:33–47. <https://doi.org/10.4137/cast.s12731>.
3. 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*. 2018;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
4. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., Veselov A.V., Nikonor E.L. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2020;9(2):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>.
5. Nikulina I.V., Zlatkina A.R., Belousova E.A., Rumyantsev V.G., Yurkov M.Yu. Evaluation 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;12(67–71). (In Russ.)
6. Valuyskikh Ye.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Maximov V.N., Voyevoda M.I. Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;18(6):68–74. (In Russ.) Available at: [https://old-gastro-r.j.ru/files/s11\\_1256909294.pdf](https://old-gastro-r.j.ru/files/s11_1256909294.pdf).
7. Nikolaeva N.N., Chechetkina I.D., Nikolaeva L.V., Gileeva N.L. Epidemiology of ulcerative colitis and Crohn's disease in the Krasnoyarsk Territory. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2004;14(5S23):133. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32257612>.
8. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x>.
9. Baghaei A., Emami M.H., Adibi P., Tavakkoli H., Daghaghzadeh 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. [https://doi.org/10.4103/ijpm.IJPM\\_316\\_17](https://doi.org/10.4103/ijpm.IJPM_316_17).
10. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(10):991–1030. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>.
11. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E., Reinisch W., Bemelman W., Bryant R.V. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1338. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>.
12. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Treatment Of Mild To Moderate Ulcerative Colitis. *Фарматека = Pharmateca*. 2013;(2):42–46. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8718>.
13. Sutherland L., May G., Shaffer E. SulFasaLazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*. 1993;118(7):540–549. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009>.
14. Sutherland L.R., MacDonalD J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000544. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625537/>.
15. Sutherland L.R., Roth D.E., Beck P.L. Alternatives to SulFasaLazine: A Meta-analysis of 5-ASA in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 1997;3(2):65–78. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282747/>.
16. Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10: CD000544. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076890/>.
17. Шапина М.В., Халиф И.Л. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2017;(15):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-44-50>.
18. D'Incà R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., Giron M.C., Sturniolo G.C. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5665–5670. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5665>.
19. Rasmussen S.N., Bondesen S., Hvidberg E.F., Hansen S.H., Binder V., Halskov S., Flachs H. 5-aminosalicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology*. 1982;83(5):10621070. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7117789/>
20. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al. Third European Evidencebased Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769784. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>.
21. Ивашин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis (project). *Koloproktologiya = Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
22. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Istrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
23. Römkens T.E., Kampschreuer M.T., Drenth J.P., van Oijen M.G., de Jong D.J. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(11):2190–2198. <https://doi.org/10.1002/ibd.22939>.

---

**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; профессор научно-образовательного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопротологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2; ведущий специалист ОМО по колопротологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30; 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, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 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, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; kagramanova@me.com

**Albina A. Lishchinskaya**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; lalbiba@inbox.ru

# Распространенность и факторы риска синдрома раздраженного кишечника в Иркутске

В.В. Цуканов<sup>1✉</sup>, gastro@imrn.ru, А.В. Васютин<sup>1</sup>, Е.В. Онучина<sup>2</sup>, И.Л. Петрунько<sup>2</sup>, Э.В. Каспаров<sup>1</sup>, Ю.Л. Тонких<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100

## Резюме

**Введение.** Изучение проблемы синдрома раздраженного кишечника (СРК) в последние годы является весьма динамичным. В Римских критериях IV были предложены новые критерии диагностики этой патологии. Наряду с существованием этнических и географических различий, это привело к возрастанию активности исследований распространенности СРК.

**Цель.** Изучить распространность и факторы риска синдрома раздраженного кишечника в Иркутске.

**Материалы и методы.** Выполнено одномоментное обсервационное нерандомизированное исследование на базе трех медицинских учреждений Иркутска. Интервьюирование и клинический осмотр были осуществлены у 1 529 человек: 724 мужчин и 805 женщин, средний возраст 51,0 года. Анкета содержала вопросы для определения наличия тревожных симптомов. Диагностика СРК проводилась на основании Римских критерий IV. Выделяли СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), СРК с преобладанием запора (СРК-З) и СРК смешанного и недифференцированного типа (СРК-Н). Учитывая позицию Римских критерий IV и рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии 2021 г., мы применяли в нашем исследовании позитивную диагностику СРК и не осуществляли инструментальное обследование пациентов.

**Результаты.** Распространенность СРК равнялась 12,3%. Среди субтипов СРК преvalировали СРК с преобладанием запора (распространенность 5,7%) и СРК смешанного и недифференцированного типа (распространенность 4,6%). Факторами риска СРК были женский пол (ОШ = 0,73; ДИ 0,53–0,99;  $p = 0,05$ ), возраст старше 50 лет (ОШ = 0,66; ДИ 0,48–0,90;  $p = 0,01$ ) и ожирение (ОШ = 0,46; ДИ 0,31–0,69;  $p < 0,001$ ). Факторами риска СРК с преобладанием запора были женский пол (ОШ = 0,46; ДИ 0,29–0,73;  $p = 0,001$ ), возраст старше 50 лет (ОШ = 0,46; ДИ 0,29–0,73;  $p = 0,001$ ) и ожирение (ОШ = 0,41; ДИ 0,23–0,72;  $p = 0,002$ ).

**Выводы.** В целом полученные нами результаты соответствуют данным из других регионов мира. Следует подчеркнуть, что распространенность СРК в Иркутске является достаточно высокой, что требует внимательного отношения к этой проблеме.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, распространность, факторы риска, запор, диарея, Римские критерии IV

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Васютин А.В., Онучина Е.В., Петрунько И.Л., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л. Распространенность и факторы риска синдрома раздраженного кишечника в Иркутске. *Медицинский совет*. 2021;(15):152–157.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-152-157>.

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

# Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Irkutsk

Владислав В. Цуканов<sup>1✉</sup>, gastro@imrn.ru, Александр В. Васютин<sup>1</sup>, Елена В. Онучина<sup>2</sup>, Ирина Л. Петрунько<sup>2</sup>, Эдвард В. Каспаров<sup>1</sup>, Юлия Л. Тонких<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Yubileiny m/d, Irkutsk, 664049, Russia

## Abstract

**Introduction.** The study of the problem of irritable bowel syndrome (IBS) in recent years has been very dynamic. In the Rome IV criteria, new criteria for the diagnosis of this pathology were proposed. Along with the existence of ethnic and geographic differences, this has led to an increase in the activity of studies on the prevalence of IBS.

**Aim.** To study the prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Irkutsk.

**Materials and methods.** A single-stage observational non-randomized study was performed on the basis of three medical institutions in Irkutsk. Interviewing and clinical examination were performed in 1 529 people: 724 men and 805 women, average age 51.0 years. The questionnaire contained questions to determine the presence of alarm symptoms. The diagnosis of IBS was based on the Rome IV criteria. IBS with a predominance of diarrhea, IBS with a predominance of constipation and mixed and undifferentiated IBS were distinguished. Taking into account the position of the Rome IV criteria and the recommendations of the American College of Gastroenterology (2021), we used a positive diagnosis of IBS in our study and did not perform an instrumental examination of patients.

**Results.** The prevalence of IBS was 12.3%. Among the subtypes of IBS, IBS prevailed with a predominance of constipation (prevalence 5.7%) and IBS of mixed and undifferentiated type (prevalence 4.6%). Risk factors for IBS were female sex (OR = 0.73; CI 0.53–0.99; p = 0.05), age over 50 years (OR = 0.66; CI 0.48–0.90; p = 0.01) and obesity (OR = 0.46; CI 0.31–0.69; p < 0.001). Risk factors for IBS with a predominance of constipation were female sex (OR = 0.46; CI 0.29–0.73; p = 0.001), age over 50 years (OR = 0.46; CI 0.29–0.73; p = 0.001) and obesity (OR = 0.41; CI 0.23–0.72; p = 0.002).

**Conclusions.** In general, our results are consistent with data from other regions of the world. It should be emphasized that the prevalence of IBS in Irkutsk is quite high, which requires careful attention to this problem.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, prevalence, risk factors, constipation, diarrhea, Rome IV criteria

**For citation:** Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Onuchina E.V., Petrun'ko I.L., Kasparov E.V., Tonkikh J.L. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Irkutsk. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(15):152–157. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-152-157>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Изучению распространенности заболеваний органов пищеварения в последние годы уделяется большое внимание. Исследование частоты и факторов риска патологии позволяет реально повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий [1, 2]. Проблема синдрома раздраженного кишечника (СРК) является глобальной и характеризуется быстрым развитием [3]. Это имеет отношение и к изучению эпидемиологических аспектов функциональных расстройств кишечника. Один из крупных метаанализов, в ходе которого была отобрана 81 публикация, объединявшая 260 960 пациентов, акцентировал внимание на выраженной вариабельности распространенности СРК в разных странах и влиянии на полученные результаты критерии диагностики функциональной патологии [4]. Одной из наиболее обсуждаемых проблем являются значительные колебания уровня патологии в исследованиях, использующих диагностические подходы третьих и четвертых Римских критериев [5, 6]. Сейчас доминирует точка зрения, что использование Римских критериев IV приводит к снижению данных о распространенности СРК [7, 8]. С учетом огромных финансовых затрат на ведение пациентов с функциональной патологией новые исследования распространенности СРК следует считать безусловно актуальными [9, 10].

**Цель исследования** – изучить распространенность и факторы риска синдрома раздраженного кишечника в Иркутске.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было выполнено одномоментное обсервационное нерандомизированное исследование на базе трех учреждений Иркутска: ОГБУЗ «Клинический госпиталь ветеранов войн», ОГБУЗ «Городская поликлиника №2» и ОГБУЗ «Городская поликлиника №6». Интервьюирование и клинический осмотр были осуществлены у 1 529 человек: 724 мужчин и 805 женщин, средний возраст 51,0 года (723 человека до 50 лет и 806 лиц старше 50 лет). Половозрастная структура представлена в *табл. 1*.

Клинический осмотр и интервьюирование на основании стандартной анкеты были выполнены всем пациентам. В анкету были включены вопросы для определения наличия тревожных симптомов: необъяснимая потеря в весе (больше 10% за последние 3 мес.); присутствие крови в стуле, не вызванное геморроем или анальной трещиной; появление симптомов у пациента в ночное время; лихорадка в ассоциации с кишечными симптомами; семейная история случаев колоректального рака, воспалительных заболеваний кишечника или целиакии; появление симптомов, позволяющих предполагать патологию кишечника, у лиц старше 50 лет [11]. Диагностика

● **Таблица 1.** Половозрастная структура обследованных пациентов

● **Table 1.** The examined patients profiling by gender and age

Возраст Пол		18–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	Всего
Мужчины	Абс.	122	107	125	102	268	724
	%	16,9	14,8	17,3	14,1	37,0	47,4
Женщины	Абс.	112	123	134	117	319	805
	%	13,9	15,3	16,6	14,5	39,6	52,6
Всего	Абс.	234	230	259	219	587	1529
	%	15,3	15,0	16,9	14,3	38,4	100

СРК проводилась на основании Римских критериив IV [12]. Выделяли СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), СРК с преобладанием запора (СРК-З) и СРК смешанного и недифференцированного типа (СРК-Н).

Учитывая позицию Римских критериив IV, подтвержденную в современных рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии, мы применяли в нашем исследовании позитивную диагностику СРК, согласно которой при отсутствии тревожных симптомов и очевидном соответствии критериям диагностики СРК выполнение инструментального исследования не является обязательным [12, 13]. Мы принимали во внимание, что в работе, опубликованной в официальном органе Американской гастроэнтерологической ассоциации, в журнале *Gastroenterology* (импакт-фактор 17,373), для изучения распространенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) использовался только интернет-опросник [14]. В этой связи мы не осуществляли в данной работе инструментальное обследование.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №2 от 12 февраля 2018 г.). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты работы оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ *Statistica* (версия 12.0) и *Microsoft Excel* (версия 14.0). Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Для оценки факторов риска применяется вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность СРК в Иркутске составила 12,3%. Распространенность СРК-З была равна 5,8%, СРК-Д – 1,9%, СРК-Н – 4,7%. Было зарегистрировано превалирование СРК у женщин в сравнении с мужчинами. Так же у женщин СРК-З регистрировался значительно чаще, чем у мужчин (табл. 2).

При анализе частоты СРК в зависимости от возраста было обнаружено повышение частоты СРК и СРК-З с увеличением возраста (табл. 3). При объединении возрастных групп СРК регистрировался у 10,0% лиц моложе 50 лет и у 14,4% пациентов в возрасте 50 лет и старше (ОШ = 0,66; ДИ 0,48–0,90;  $p = 0,01$ ), СРК-З – у 3,6% лиц моложе 50 лет и у 7,6% пациентов в возрасте 50 лет и старше (ОШ = 0,46; ДИ 0,29–0,73;  $p = 0,001$ ). Таким образом, возраст старше 50 лет явился фактором риска СРК и СРК-З.

Фактором риска СРК, СРК-З и СРК-Н было наличие у пациентов ожирения. В рамках выполненной работы нам не удалось установить связь СРК-Д с индексом массы тела (табл. 4).

## ДИСКУССИЯ

Мы уже отмечали высокую вариабельность результатов изучения распространенности СРК. В обзоре, опубликованном в 2017 г. в *Gut*, были отобраны 83 исследования, объединявших 288 103 пациентов в 41 стране. Колебания распространенности СРК варьировали от 1,1% во Франции и Иране до 35,5% в Мексике. СРК регистрировался у 17,5% человек в Латинской Америке, у 9,6% лиц в Азии, у 7,1% пациентов в Северной Америке и Европе и у 5,8% человек на Ближнем Востоке и Африке [15]. Авторы метаанализа 2012 г. зафиксировали среднюю распространенность СРК в различных регионах мира на уровне 11,2% и также обратили внимание на высокую гетерогенность результатов различных работ [4]. В метаанализе, опубликованном в 2020 г. в журнале *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, были проанализированы 92 исследования, включавшие 423 362 взрослых лиц. Средняя распространенность СРК была равна 9,2% в случае использования Римских критериив III и 3,8% при применении Римских критериив IV. Колебания распространенности СРК фиксировались от 0,4% в Индии и Гане до 20,9% в Сингапуре и 29,2% в Хорватии. В случае применения Римских критериив IV распространенность СРК варьировала от 0,2% в Индии до 21,2% в США [16]. В современном исследовании, опубликованном в 2020 г. в журнале *Gastroenterology*, было обследовано 5 931 человек в США, Канаде и Великобритании с использованием Римских критериив IV. Распространенность СРК изменялась в обследованных странах от 4,4 до 4,8%. Применение Римских критериив III увеличивало распространенность СРК в два раза. Функциональные расстройства кишечника регистрировались у 28,6–31,7% пациентов при использовании Римских критериив IV [8]. Факторами риска СРК традиционно принято считать женский пол и ожирение. По поводу влияния возраста существует противоречивое мнение: в некоторых работах указывается на повышение вероятности диагностики СРК у молодых пациентов, другие работы в качестве предиктора патологии определяют пожилой возраст [4, 11, 17–19].

● **Таблица 2.** Частота синдрома раздраженного кишечника в зависимости от пола в Иркутске

● **Table 2.** Gender prevalence of irritable bowel syndrome in Irkutsk

СРК Пол		СРК	СРК-З	СРК-Д	СРК-Н
Мужчины (n = 724)	Абс.	76	26	16	34
	%	10,5	3,6	2,2	4,7
Женщины (n = 805)	Абс.	112	61	14	37
	%	13,9	7,6	1,7	4,6
Всего (n = 1 529)	Абс.	188	87	30	71
	%	12,3	5,7	2,0	4,6
ОШ; ДИ; $p$		0,73; 0,53–0,99; =0,05	0,46; 0,29–0,73; =0,001	1,27; 0,62–2,59; =0,63	1,02; 0,64–1,64; >0,9

Примечание. Достоверность отличий вычислена при помощи отношения шансов. СРК – синдром раздраженного кишечника, СРК-З – СРК с преобладанием запора, СРК-Д – СРК с преобладанием диареи, СРК-Н – СРК смешанного и недифференцированного типа.

● **Таблица 3.** Частота синдрома раздраженного кишечника в зависимости от возраста в Иркутске

● **Table 3.** Age prevalence of irritable bowel syndrome in Irkutsk

СРК Возраст		СРК	СРК-З	СРК-Д	СРК-Н
18–29 лет (n = 234)	Абс.	20	7	4	9
	%	8,5	3,0	1,7	3,8
30–39 лет (n = 230)	Абс.	22	8	5	9
	%	9,6	3,5	2,2	3,9
40–49 лет (n = 259)	Абс.	30	11	7	12
	%	11,6	4,2	2,7	4,6
50–59 лет (n = 219)	Абс.	31	16	4	11
	%	14,2	7,3	1,8	5,0
60 лет и старше (n = 587)	Абс.	85	45	10	30
	%	14,5	7,7	1,7	5,1
Всего (n = 1 529)	Абс.	188	87	30	71
	%	12,3	5,7	2,0	4,6
ОШ; ДИ; Р <sub>1-2</sub>		0,89; 0,47–1,66; =0,82	0,86; 0,32–2,34; >0,9	0,80; 0,23–2,82; >0,9	0,98; 0,39–2,46; =0,84
ОШ; ДИ; Р <sub>1-3</sub>		0,72; 0,40–1,30; =0,33	0,71; 0,28–1,82; =0,61	0,66; 0,20–2,14; =0,66	0,83; 0,35–1,98; =0,83
ОШ; ДИ; Р <sub>1-4</sub>		0,57; 0,32–1,03; =0,08	0,41; 0,17–0,98; =0,06	0,93; 0,25–3,50; =0,79	0,76; 0,32–1,84; =0,70
ОШ; ДИ; Р <sub>1-5</sub>		0,56; 0,34–0,93; =0,03	0,39; 0,18–0,86; =0,02	1,07; 0,35–3,27; =0,77	0,77; 0,37–1,62; =0,56
ОШ; ДИ; Р <sub>2-3</sub>		0,81; 0,46–1,44; =0,56	0,83; 0,33–2,04; =0,84	0,82; 0,27–2,50; >0,9	0,85; 0,36–2,01; =0,87
ОШ; ДИ; Р <sub>2-4</sub>		0,65; 0,36–1,15; =0,17	0,47; 0,20–1,10; =0,11	1,17; 0,33–4,12; >0,9	0,78; 0,32–1,87; =0,73
ОШ; ДИ; Р <sub>2-5</sub>		0,63; 0,39–1,04; =0,08	0,46; 0,22–0,96; =0,04	1,34; 0,47–3,81; =0,87	0,78; 0,37–1,65; =0,59
ОШ; ДИ; Р <sub>3-4</sub>		0,80; 0,47–1,56; =0,48	0,57; 0,26–1,24; =0,21	1,42; 0,44–4,64; =0,74	0,92; 0,40–2,08; >0,9
ОШ; ДИ; Р <sub>3-5</sub>		0,78; 0,50–1,22; =0,31	0,55; 0,28–1,07; =0,09	1,63; 0,63–4,22; =0,49	0,92; 0,47–1,81; >0,9
ОШ; ДИ; Р <sub>4-5</sub>		0,98; 0,63–1,53; >0,9	0,97; 0,54–1,74; >0,9	1,15; 0,38–3,50; =0,85	1,01; 0,50–2,02; =0,9

Примечание. Достоверность отличий вычислена при помощи отношения шансов. СРК – синдром раздраженного кишечника, СРК-З – СРК с преобладанием запора, СРК-Д – СРК с преобладанием диареи, СРК-Н – СРК смешанного и недифференцированного типа.

● **Таблица 4.** Частота синдрома раздраженного кишечника в зависимости от индекса массы тела в Иркутске

● **Table 4.** BMI prevalence of irritable bowel syndrome in Irkutsk

СРК Пол		СРК	СРК-З	СРК-Д	СРК-Н
Дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5), n = 37	Абс.	2	0	1	1
	%	5,4	0,0	2,7	2,7
Нормаль- ная масса тела (ИМТ менее 18,5– 24,99), n = 550	Абс.	53	21	13	19
	%	9,6	3,8	2,4	3,5
Избыточ- ная масса тела (ИМТ 25,0– 29,99), n = 606	Абс.	70	36	10	24
	%	11,6	5,9	1,7	4,0
Ожирение (ИМТ 30,0 и более), n = 336	Абс.	63	30	6	27
	%	18,7	8,9	1,8	8,0
ОШ; ДИ; Р <sub>1-2</sub>		0,65; 0,18–2,43; =0,57	0,33; 0,02–5,53; =0,45	1,64; 0,29–9,14; =0,67	1,12; 0,21–6,10; =0,82
ОШ; ДИ; Р <sub>1-3</sub>		0,54; 0,15–1,98; =0,38	0,21; 0,01–3,46; =0,25	2,33; 0,41– 13,34; =0,86	0,98; 0,18–5,25; >0,9
ОШ; ДИ; Р <sub>1-4</sub>		0,30; 0,08–1,13; =0,07	0,13; 0,01–2,24; =0,11	2,09; 0,34– 12,74; =0,8	0,46; 0,09–2,48; =0,4
ОШ; ДИ; Р <sub>2-3</sub>		0,82; 0,56–1,19; =0,34	0,63; 0,37–1,10; =0,13	1,43; 0,63–3,22; =0,51	0,87; 0,48–1,60; =0,77
ОШ; ДИ; Р <sub>2-4</sub>		0,46; 0,31–0,69; <0,001	0,41; 0,23–0,72; =0,002	1,28; 0,50–3,29; =0,74	0,41; 0,23–0,75; =0,005
ОШ; ДИ; Р <sub>3-4</sub>		0,57; 0,39–0,82; =0,003	0,64; 0,39–1,06; =0,11	0,90; 0,33–2,40; >0,9	0,47; 0,27–0,83; =0,01

Примечание. Достоверность отличий вычислена при помощи отношения шансов. СРК – синдром раздраженного кишечника, СРК-З – СРК с преобладанием запора, СРК-Д – СРК с преобладанием диареи, СРК-Н – СРК смешанного и недифференцированного типа.

## ВЫВОДЫ

В выполненном нами одномоментном обсервационном нерандомизированном исследовании 1 529 пациентов в Иркутске применение Римских критериев IV показало распространенность СРК, равную 12,3%. Среди субтипов СРК превалировали СРК с преобладанием запора (распространенность 5,7%) и СРК смешанного и недифференцированного типа (распространенность 4,6%). Факторами риска СРК были женский пол (ОШ = 0,73; ДИ 0,53–0,99;  $p = 0,05$ ), возраст старше 50 лет (ОШ = 0,66; ДИ 0,48–0,90;  $p = 0,01$ ) и ожирение (ОШ = 0,46; ДИ 0,31–0,69;

$p < 0,001$ ). Факторами риска СРК с преобладанием запора были женский пол (ОШ = 0,46; ДИ 0,29–0,73;  $p = 0,001$ ), возраст старше 50 лет (ОШ = 0,46; ДИ 0,29–0,73;  $p = 0,001$ ) и ожирение (ОШ = 0,41; ДИ 0,23–0,72;  $p = 0,002$ ). В целом полученные нами результаты соответствуют данным из других регионов мира. Следует подчеркнуть, что распространенность СРК в Иркутске является достаточно высокой, что требует внимательного отношения к этой проблеме.



Поступила / Received 10.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 08.07.2021

Принята в печать / Accepted 09.07.2021

## Список литературы / References

- Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Куклин Д.В., Тимошенко В.О. и др. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири. *Терапевтический архив*. 2013;85(1):62–65. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31202>. Butorin N.N., Bichurina T.B., Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Kuklin D.V., Timoshenko V.O. et al. The prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus in the population of Eastern Siberia. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;85(1):62–65. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31202>.
- Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L., Shtygasheva O.V., Butorin N.N., Amelchugova O.S. et al. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori Infection in Different Siberian Ethnicities. *Helicobacter*. 2017;22(1):e12322. <https://doi.org/10.1111/hel.12322>.
- Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA*. 2021;325(9):865–877. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22532>.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.
- Krogsgaard L.R., Engsbro A.L., Bytzer P. The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. A population-based survey in adults  $\leq 50$  years of age. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(5):523–529. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.775328>.
- Van den Houte K., Carbone F., Pannemans J., Corsetti M., Fischler B., Piessevax H., Tack J. Prevalence and impact of self-reported irritable bowel symptoms in the general population. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(2):307–315. <https://doi.org/10.1177/2050640618821804>.
- Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13957. <https://doi.org/10.1111/nmo.13957>.
- Palsson O.S., Whitehead W., Törnblom H., Sperber A.D., Simren M. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1262–1273.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.021>.
- Ma C., Congly S.E., Novak K.L., Bellettruti 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):88–98.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.041>.
- Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R., Gasbarrini A., Cicchetti A., Bravi F. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(7):2986–3000. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201904\\_17580](https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17580).
- 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. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.14>.
- 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. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- 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. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000001036>.
- Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Grossman 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. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
- Sperber A.D., Dumitrescu D., Fukudo S., Gerson C., Ghoshal U.C., Gwee K.A. et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*. 2017;66(6):1075–1082. <https://doi.org/10.1136/gut.2015-311240>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30217-X).
- Akhondi N., Memar Montazerin S., Soltani S., Saneei P., Hassanzadeh Kesheteli A., Esmaillzadeh A., Adibi P. General and abdominal obesity in relation to the prevalence of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(4):e13549. <https://doi.org/10.1111/nmo.13549>.
- Pickett-Blakely O. Obesity and irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;10(7):411–416. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25904828>.
- Lee C.G., Lee J.K., Kang Y.S., Shin S., Kim J.H., Lim Y.J. et al. Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):310–319. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.422>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи и дизайн исследования – Цуканов В.В.

Написание текста – Васютин А.В., Тонких Ю.Л.

Сбор и обработка материала – Васютин А.В., Онучина Е.В., Петрунько И.Л., Каспаров Э.В.

Статистическая обработка – Васютин А.В.

Обзор литературы – Каспаров Э.В.

Перевод на английский язык – Тонких Ю.Л.

Редактирование – Цуканов В.В.

## Contribution of authors:

Study concept and design – Vladislav V. Tsukanov

Text development – Aleksandr V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh

Collection and processing of material – Aleksandr V. Vasyutin, Elena V. Onuchina, Irina L. Petrun'ko, Edward V. Kasparov

Statistical processing – Aleksandr V. Vasyutin

Literature review – Edward V. Kasparov

Translation into English – Julia L. Tonkikh

Editing – Vladislav V. Tsukanov

### 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; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; [gastro@imprn.ru](mailto:gastro@imprn.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; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

**Онучина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и кардиологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; <https://orcid.org/0000-0003-1954-6639>; [alek-a@mail.ru](mailto:alek-a@mail.ru)

**Петрунько Ирина Леонидовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской экспертизы, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; <https://orcid.org/0000-0001-6239-4859>; [petrunkoirina@mail.ru](mailto:petrunkoirina@mail.ru)

**Каспаров Эдуард Вильямович**, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера, заместитель директора по научно-организационной работе, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; [clinic@imprn.ru](mailto:clinic@imprn.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; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; [tjulia@bk.ru](mailto: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; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; [gastro@imprn.ru](mailto:gastro@imprn.ru)

**Alexander 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; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

**Elena V. Onuchina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiology and Therapy, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Yubileiny m/d, Irkutsk, 664049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1954-6639>; [alek-a@mail.ru](mailto:alek-a@mail.ru)

**Irina L. Petrun'ko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Medical Expertise, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Yubileiny m/d, Irkutsk, 664049, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6239-4859>; [petrunkoirina@mail.ru](mailto:petrunkoirina@mail.ru)

**Edward V. Kasparov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Deputy Director for Scientific and Organizational Work of the 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; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; [clinic@imprn.ru](mailto:clinic@imprn.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; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-158-163>

Обзорная статья / Review article

# Клинико-фармакологические аспекты выбора фитокомпонентов для регуляции работы желудочно-кишечного тракта

Е.В. Ших<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

С.М. Рыкова, <https://orcid.org/0000-0001-6695-4876>, parma2009@gmail.com

Н.В. Ших, <https://orcid.org/0000-0002-0087-1848>, nadya-shikh@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

К проявлениям диспепсии относят ряд клинических симптомов, каждый из которых имеет различные механизмы возникновения и, следовательно, требует различных подходов к коррекции. В этой ситуации комплексные препараты, содержащие компоненты природного происхождения, обладающие полимодальностью действия на ЖКТ, заслуживают особенного внимания. Комплекс синергичных компонентов: высокобиодоступного куркумина и пребиотических волокон, экстракта листьев артишока и экстракта цветков ромашки – обеспечивает воздействие одновременно на три ключевых органа пищеварительной системы: желудок, поджелудочную железу и печень. Куркумин обладает противовоспалительным действием, способствует нормализации кислотности и восстановлению микрофлоры; эпителизации язв; нормализации работы желчного пузыря; выведению токсинов. Ингибитирует процессы первичного опухолеобразования, а также препятствует развитию метастатических процессов при раке ЖКТ. Фармацевтические технологии с использованием циклодекстрина в качестве вспомогательного вещества повышают растворимость куркумина в воде, диспергируемость и абсорбцию, что подтверждено в ряде сравнительных исследований биодоступности у здоровых добровольцев. Экстракт цветков ромашки оказывает противовоспалительное, противомикробное, спазмолитическое, противоизвзвенное, ранозаживляющее и вяжущее действие. Ромашка богата слизистыми веществами, которые обволакивают и защищают воспаленную слизистую оболочку, в т. ч. и желудка, от раздражения соляной кислотой, компонентами желчи, пищей, лекарственными препаратами. Слизистые вещества также обладают противовоспалительным действием и улучшают пищеварение. Артишок облегчает отток желчи, влияет на секрецию желез желудка, поджелудочной железы, повышает ферментативную активность желудочного сока, усиливает перистальтику кишечника при его атонии, оказывает гепатопротекторный эффект. Таким образом, комплекс из указанных синергичных компонентов может применяться у пациентов с хроническими заболеваниями, с функциональными расстройствами в составе комплексной терапии, а также для профилактики заболеваний ЖКТ у здоровых людей.

**Ключевые слова:** куркумин, циклодекстрин, экстракт листьев артишока, экстракт цветков ромашки, диспепсия

**Для цитирования:** Ших Е.В., Рыкова С.М., Ших Н.В. Клинико-фармакологические аспекты выбора фитокомпонентов для регуляции работы желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2021;(15):158–163. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-158-163>.

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

# Clinical-pharmacological aspects of the choice of phytocomponents for the regulation of the gastrointestinal function

Evgenia V. Shikh<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Svetlana M. Rykova, <https://orcid.org/0000-0001-6695-4876>, parma2009@gmail.com

Nadezhda V. Shikh, <https://orcid.org/0000-0002-0087-1848>, nadya-shikh@yandex.ru

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

## Abstract

The presentations of "dyspepsia" include a range of clinical symptoms, each of which has different mechanisms of development, and, therefore, requires different approaches to the correction. In this context, the combination preparations containing components of natural origin with polymodal action on the gastrointestinal tract deserve special attention. Combination of synergistic components: highly bioavailable curcumin and prebiotic fibers; artichoke leaf extract and chamomile flower extract provide simultaneous effects on three key digestive organs: stomach, pancreas and liver. Curcumin has an anti-inflammatory effect, helps to normalize acidity and restore microflora; epithelialization of ulcers; normalization of the gallbladder function; elimination of toxins. It inhibits the processes of primary tumour formation and prevents the development of metastatic processes in gastrointestinal cancer. Pharmaceutical technologies using cyclodextrin as an excipient increase curcumin's water solubility, dispersibil-

ity and absorption, which has been confirmed in several comparative bioavailability studies in healthy volunteers. Chamomile flower extract has anti-inflammatory, antimicrobial, antispasmodic, antiulcer, wound healing and astringent effects. Chamomile is rich in slimy substances that envelop and protect the inflamed mucous membrane, including the stomach, from irritation with hydrochloric acid, bile components, food, and drugs. Mucous substances also have an anti-inflammatory effect and improve digestion. The artichoke facilitates the outflow of bile, affects the secretion of gastric glands, pancreas, increases the enzymatic activity of gastric juice, enhances intestinal motility during its atony, and has a hepatoprotective effect. As can be seen from the above, a combination of these synergistic components can be used in patients with chronic diseases, functional disorders as part of combination therapy, as well as for the prevention of gastrointestinal diseases in healthy people.

**Keywords:** curcumin, cyclodextrin, artichoke leaf extract, chamomile flower extract, dyspepsia

**For citation:** Shikh E.V., Rykova S.M., Shikh N.V. Clinical-pharmacological aspects of the choice of phytocomponents for the regulation of the gastrointestinal function. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):158–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-158-163>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Интерес к препаратам природного происхождения обусловлен их высокой биологической активностью; полимодальностью эффектов, которая определяет широкий терапевтический диапазон использования; высокой безопасностью; возможностью длительного применения. Особое место в профилактических мероприятиях занимает фитотерапия, т. к. помогает отсрочить дебют заболевания; нивелировать симптомы на стадии функциональных нарушений, а также предотвратить обострения при хроническом течении и в ряде случаев избежать рецидивов.

В повседневной практике у здоровых людей пищеварительная недостаточность встречается наиболее часто вследствие несбалансированной диеты или слишком большого количества съеденной пищи. Клинические проявления недостаточности пищеварения обнаруживают у 25–41% населения [1]. Для обозначения данного состояния употребляется термин «диспепсия», к которому относят: тошноту, рвоту, изжогу, отрыжку, дискомфорт или боль в эпигастральной области, метеоризм, нарушения стула. Каждый из вышеперечисленных симптомов имеет различное происхождение и различные механизмы возникновения и, следовательно, требует различных подходов к коррекции. В этой ситуации комплексные препараты, содержащие компоненты природного происхождения, обладающие полимодальностью действия на ЖКТ, заслуживают особенного внимания. При несбалансированном питании для купирования симптомов диспепсии в качестве первого этапа воздействия целесообразно применить комплексный препарат, который содержит растительные ингредиенты, оказывающие нормализующее влияние на ЖКТ.

## ВЫСОКОБИОДОСТУПНЫЙ КУРКУМИН (КАВАКУРМИН)

Куркума обладает выраженным противовоспалительным действием, что лежит в основе использования для профилактики и лечения заболеваний желудка, кишечника, желчного пузыря, поджелудочной железы, печени и других органов, участвующих в процессах пищеваре-

ния; выведении продуктов метаболизма и неперевариваемых остатков. Куркума способствует нормализации кислотности и восстановлению микрофлоры; эпителизации язв; нормализации работы желчного пузыря; выведению токсинов.

Несмотря на многовековую историю применения препаратов куркумы в традиционной медицине, исследования биологических активностей куркумы начали проводить в середине XX в. В 1949 г. в журнале *Nature* опубликована статья, посвященная изучению антибактериальной активности куркумы, в которой продемонстрирована эффективность в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Trichophyton gypseum* и *Mycobacterium tuberculosis* [2].

В 70-е гг. XX в. куркума стала объектом большого числа научных исследований, в результате которых были выявлены гипохолистеринемическая, антидиабетическая, противовоспалительная и антиоксидантная активность. Установлено, что в основе противовоспалительного действия куркумы лежит механизм ингибирования провоспалительного транскрипционного фактора – ядерного фактора (NF)-кБ. Многочисленными экспериментами установлено, что полифенольные компоненты куркумы обладают высокой активностью и могут быть использованы для профилактики и лечения ряда заболеваний [3]. По решению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA US) куркума внесена в группу общепризнанных безопасными соединений [4].

Несмотря на наличие большого количества разнообразных полезных свойств, широкое применение куркумина в медицинской практике до последнего времени ограничивалось его низкой растворимостью в воде и, соответственно, низкой биодоступностью.

Циклодекстрин – вещество, выделенное в XIX в. Антуаном Вильерсом, который изучал ферментативное расщепление крахмала бактериями *Bacillus amyloliquefaciens*, под воздействием которых крахмал распадался и выделялись кристаллики нового вещества, устойчивые к действию кислоты и воды.

Циклодекстрин имеет пространственную структуру, внешняя часть которой содержит гидроксильные группы

и является гидрофильной. Внутренняя часть включает атомы углерода, водорода и эфирные связи, создавая гидрофобную область циклодекстриновой молекулы. В полость такой пространственной структуры можно помещать молекулы других веществ. Путем образования ван-дер-ваальсовых связей, гидрофобных взаимодействий и другого образуются т. н. соединения включения, или клатраты. В процессе такого комплексообразования изменяются исходные свойства включаемых веществ, а сам циклодекстрин при этом служит защитой [5].

В качестве соединений включения выступают биологически активные соединения, которые требуется защитить от окисления, гидролиза, ферментативной деструкции. Основное свойство таких соединений с циклодекстрином – повышение растворимости труднорастворимых в воде компонентов за счет гидрофильной наружной оболочки, что приводит к значимому повышению биодоступности. В отличие от  $\alpha$ - и  $\beta$ -циклодекстрина  $\gamma$ -циклодекстрин полностью усваивается амилазой слюнных желез и поджелудочной железы [6, 7].

Cavacurmin® представляет собой запатентованное соединение куркумина на основе циклодекстрина производства компании Wacker. Проведенные сравнительные исследования продемонстрировали более высокую биодоступность данного продукта по сравнению с чистым экстрактом куркумы, а также с различными коммерческими продуктами куркумина (A: с маслом куркумы, B: фосфолипидный комплекс, C: с пиперином). Кавакуркумин содержит более высокое общее количество куркуминоидов – сумма свободного куркумина, сульфатов куркумина и глюкуронидов куркумина.

Проводилось сравнительное изучение биодоступности кавакуркумина *in vivo* на модели грызунов.

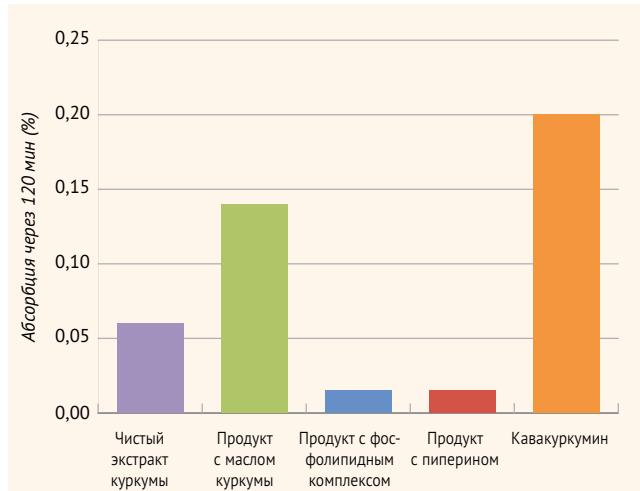
Общую концентрацию куркуминоидов в плазме крови крыс Спрег-Доули (англ. Sprague Dawley) регистрировали в интервале времени (0–4 ч) после однократного приема внутрь в дозе 500 мг/кг массы тела трех препаратов куркумина: чистого экстракта куркумы, коммерческого продукта (продукт C) и кавакурмина. Плазму анализировали на наличие свободного куркумина и метаболитов куркумина (сульфатов куркумина и глюкуронидов куркумина) методом ВЭЖХ. Исследование показало, что у животных, получавших Кавакурмин®, в плазме крови содержание общего количества куркуминоидов (выраженного в сумме свободного куркумина и его метаболитов) превышало в 8–20 раз содержание куркуминоидов у животных, получавших коммерческий продукт или чистый порошок куркумина.

Проведено исследование профиля растворения пяти препаратов куркумина (чистый экстракт куркумы, Кавакурмин® и трех коммерческих продуктов куркумина: A – с маслом куркумы, B – фосфолипидный комплекс, C – с пиперином) в моделируемой кишечной жидкости (SIF, 0,5% SDS) с последующим поглощением на модели клеток кишечника человека (клетки Caco-2).

Кавакурмин® растворяется в пять раз эффективнее, чем сравниваемые продукты, содержащие куркумин и сам чистый порошок куркумина. Исследование погло-

● **Рисунок.** Абсорбция куркуминоидов из различных препаратов клетками Caco-2

● **Figure.** Absorption of curcuminoids from various drugs by Caco-2 cells



щения клетками Caco-2 человека также демонстрирует преимущества Кавакурмина®: содержание общего количества куркуминоидов в клетках Caco-2 в случае применения кавакуркумина в пять раз выше, чем в случае применения сравниваемых продуктов, содержащих куркумин, или самого порошка чистого куркумина (рис.). Таким образом, проведенные доклинические экспериментальные исследования продемонстрировали значительное увеличение биодоступности куркумина в препарате на основе циклодекстрина, что в дальнейшем было подтверждено результатами изучения биодоступности у здоровых добровольцев.

Использование циклодекстрина в качестве вспомогательного вещества повышает растворимость в воде, диспергируемость и абсорбцию, что подтверждено в ряде сравнительных исследований биодоступности у здоровых добровольцев.

Сравнительное изучение фармакокинетических параметров в течение 48 ч после приема 30 мг препарата у 22 здоровых добровольцев показало, что кавакурмин (куркумин с циклодекстрином) по сравнению с микрокристаллическим куркумином (куркумин на основе микрокристаллической целлюлозы) имеет в 18 раз более высокую биодоступность.

В другом исследовании анализировались фармакокинетические параметры, характеризующие биодоступность при приеме добровольцами куркумина с  $\gamma$ -циклодекстрином (CW8); стандартизированного экстракта куркумина (StdC) и двух препаратов с предполагаемой повышенной биодоступностью (фосфолипидный комплекс с куркумином (CSL) и куркумин с эфирными маслами куркумы, извлеченными из корневища). В двойном слепом перекрестном исследовании приняли участие 12 здоровых добровольцев. Концентрации в плазме отдельных куркуминоидов, присутствующих в куркуме, а именно куркумина, деметоксикуркумина и бисдеметоксикуркумина, определяли в исходном состоянии и в тече-

ние 12-часового периода после приема. Согласно полученным результатам при приеме куркумина с  $\gamma$ -циклогексстрином получены самые высокие концентрации определяемых компонентов. В то время как введение фосфолипидного комплекса с куркумином приводило к получению наиболее высокого уровня бисдеметоксикуркумина. Куркумин с  $\gamma$ -циклогексстрином показал в 39 раз более высокую биодоступность при расчете по общим куркуминоидам (AUC0-12) по сравнению с неформулированным экстрактом куркумы. Согласно результатам исследований биодоступности у здоровых добровольцев можно сделать вывод, что использование  $\gamma$ -циклогексстрина в качестве вспомогательного вещества при производстве препаратов на основе куркумы позволяет решить проблему всасывания активных веществ и открывает широкие перспективы медицинского применения [8].

В настоящее время куркумин ассоциируется с мощными противоопухолевыми свойствами. Исследования на животных показали, что куркумин играет важную роль в ингибировании первичного опухолеобразования во многих органах, а также препятствует развитию метастатических процессов [9]. В моделях на животных ингибирует ангиогенную активность, вызванную фактором роста фибробластов (bFGF), снижает уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) на модели гепатоцеллюлярной карциномы. Интерлейкин (IL)-1 $\beta$  и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) являются критическими воспалительными цитокинами в опухолеобразовании. Уровни экспрессии этих цитокинов снижаются после введения куркумина [10].

Выявление новых лекарств или продуктов питания, которые могут усилить иммунный ответ на опухоль, имеет решающее значение для разработки методов профилактики рака. Недавние исследования показали, что куркумин может модулировать иммунные реакции опухоли и реконструировать иммуносупрессивную микросреду опухоли [11].

Куркумин обладает антиметастатической активностью, модулируя Т-клетки, В-клетки, макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки, дендритные клетки и продукцию цитокинов и хемокинов; играет решающую роль в ингибировании ангиогенеза и метастазирования при раке желудочно-кишечного тракта [12, 13].

## РОМАШКА АПТЕЧНАЯ (*CHAMOMILLA RECUTITA*)

Фармакологически активными компонентами ромашки являются флавоноиды (апигенин, лютеолин, кверцетин); летучие масла ( $\alpha$ -бисаболол, хамазулен); другие соединения (полисахариды, слизи, кумарины, холин). Препараты ромашки обладают широким спектром фармакологической активности, оказывают противовоспалительное, противомикробное, спазмолитическое, противовоззенное, ранозаживляющее и вяжущее действие. Противовоспалительная активность препаратов ромашки изучалась в опытах на животных с использованием стандартных моделей (каррагениновый отек, адьювантный артрит и др.); противоми-

кробная активность выражена в отношении ряда грамположительных бактерий; противовоззенная активность установлена в опытах на модели язв кишечника животных, вызываемых стрессом, индометацином и другими агентами. Противовоспалительное, спазмолитическое и противовоззенное действие препаратов ромашки подтверждено в ходе плацебо-контролируемых, сравнительных и открытых клинических исследований [14].

Как известно, заболевания желудочно-кишечного тракта в основном развиваются в результате превалирования факторов агрессии над факторами защиты слизистой. В связи с этим для профилактики заболеваний в составе комплексной терапии и для предупреждения рецидивов широко используются биологически активные соединения, обладающие обволакивающими свойствами. Ромашка богата слизистыми веществами, которые обволакивают и защищают воспаленную слизистую оболочку, в т. ч. и желудка, от раздражения соляной кислотой, компонентами желчи, пищей, лекарственными препаратами. Слизистые вещества также обладают противовоспалительным действием и улучшают пищеварение.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки широко используются препараты из лекарственного растительного сырья. Флавоноиды, содержащиеся в ромашке, оказывают противовоспалительный эффект за счет ингибирующего влияния на простагландинсинтазу и липооксигеназу. Получены результаты экспериментальных исследований, в которых спазмолитическое действие флавоноидов сопоставимо в эквивалентных дозах с спазмолитическим эффектом папаверина. Слизистые вещества также проявляют иммуностимулирующее действие. Комиссия Е рекомендует применение препаратов ромашки для лечения воспалительных заболеваний ЖКТ [15].

## АРТИШОК КОЛЮЧИЙ (*CYNARA SCOLYMUS*)

Для медицинских целей используют листья. Фармакологически активными веществами являются лактоны (цинаропикрин, циннаротриол и др.); кислоты (феноловая, хлорогеновая, цинарин) и другие соединения (флавоноиды, инулин, ферменты, танин). Выраженные антиоксидантные свойства связаны с содержанием в артишоке полифенольных антиоксидантов, биофлавоноидов (гесперидин, кверцетин и рутин). По антиоксидантной активности стандартизованные экстракты артишока превосходят аскорбиновую кислоту. Лютеомин и апигенин также относятся к активным антиоксидантам, обладают противовоспалительным, антисептическим действием.

Препараты листьев артишока обладают желчегонным, гиполипидемическим, гепатопротекторным действием. В опытах *in vitro* на культуре клеток-гепатоцитов человека и крысы установлено, что экстракт листьев артишока угнетает биосинтез холестерина и значительно повышает секрецию желчи. Плацебо-контролируемые клинические исследования подтвердили полученные в эксперименте фармакологические эффекты [14]. Нарушение транзита желчи сопровождается такими клиническими симптомами, как

тошнота, рвота, боли в эпигастрии, нарушение стула и др. [16]. Артишок относится к холеретикам растительного происхождения: увеличивает секрецию желчи, снижает вязкость, повышает содержание в желчи холатов. Как и большинство растительных холеретиков, артишок за счет полимодальности действия повышает тонус желчного пузыря и одновременно расслабляет гладкую мускулатуру желчных путей и сфинктеров Одди и Люткенса, в связи с чем облегчается отток желчи [17]. Помимо этого, экстракт артишока влияет на секрецию желез желудка, поджелудочной железы, повышает ферментативную активность желудочного сока, усиливает перистальтику кишечника при его атонии.

В опытах *in vitro* экстракт листьев артишока продемонстрировал гепатопротективное действие, повышая выживаемость гепатоцитов крыс на модели гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом. При экспериментальных токсических поражениях печени выявлен детоксикационный эффект в виде значимого снижения уровня трансамина и улучшения гистологической архитектоники печеночной ткани. Экстракт листьев артишока относится к гепатопротекторам преимущественно детоксикационного действия. По эффективности сопоставим с силибинином [18, 19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс пищеварения представляет собой совокупность переработки продуктов питания в простые химические соединения, способные усваиваться организмом. Железы желудка, печень и поджелудочная железа, железы кишечника представляют собой комплекс пищеварительных желез. В желудке белки перевариваются под действием пепсина, который расщепляет молекулы белков до полипептидов. Активация пепсина из пепсиногена происходит в кислой среде, которую в желудке создает соляная кислота HCl. Панкреатический сок содержит

пищеварительные ферменты, которые воздействуют на белки, жиры и углеводы. Мальтаза, сахараза и лактаза способствуют расщеплению углеводов до мономеров глюкозы, которые всасываются в кровь. Такие ферменты, как трипсин, химотрипсин, участвуют в расщеплении белков до аминокислот. Липаза расщепляет жиры на глицерин и жирные кислоты, всасывание которых идет через лимфатическую систему. Действие липазы на жиры возможно только после их предварительного эмульгирования желчью. Таким образом, ферменты поджелудочной железы и печень работают в тесной взаимосвязи. Печень участвует в обмене всех типов питательных веществ.

Полимодальность действия биологически активных компонентов куркумина, экстракта листьев артишока и экстракта цветков ромашки дает возможность оказывать регулирующее действие на ключевые органы пищеварительной системы: желудок, поджелудочную железу, печень и в целом на систему пищеварения [20].

Согласно современным рекомендациям, нутрициологическая профилактика и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с патологией ЖКТ. В таких случаях целесообразно назначение растительного комплекса ВердиоГаст®.

БАД ВердиоГаст® имеет рациональный состав из синергичных компонентов: высокодоступного куркумина и пребиотических волокон; экстракта листьев артишока и экстракта цветков ромашки, может применяться в качестве средства профилактики и реабилитации у лиц, страдающих хроническими заболеваниями, при функциональных расстройствах, в период лечения в составе комплексной терапии, с целью профилактики обострений и продления ремиссии, а также у здоровых лиц для профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта.



Поступила / Received 27.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2021

Принята в печать / Accepted 14.09.2021

## Список литературы

1. Костюкевич О.И. Пищеварительная недостаточность и ее коррекция с позиции врача-гастроэнтеролога. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2008;(1):10. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Pischevaritelnyaya\\_nedostatochnost\\_i\\_ee\\_korrekcija\\_s\\_posicii\\_vrachagastroenterologa](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Pischevaritelnyaya_nedostatochnost_i_ee_korrekcija_s_posicii_vrachagastroenterologa).
2. Gupta S., Patchva S., Koh W., Aggarwal B.B. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities *Clin Exp Pharm Physiol*. 2012;39(3):283–299. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x>.
3. Nelson K.M., Dahlin J.L., Bisson J., Graham J., Pauli G.F., Walters M.A. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem*. 2017;60(5):1620–1637. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>.
4. Noorafshan A., Ashkani-Esfahani S. A review of therapeutic effects of curcumin. *Curr Pharm Des*. 2013;19(11):2032–2046. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23116311>.
5. Pinho E., Grootveld M., Soares G., Henriques M. Cyclodextrins as encapsulation agents for plant bioactive compounds. *Carbohydr Polym*. 2014;101:121–135. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.078>.
6. Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004;52(8):900–915. <https://doi.org/10.1248/cpb.52.900>.
7. Ikeda S., Uchida T., Ichikawa T., Watanabe T., Uekaji Y., Nakata D. et al. Complexation of tocotrienol with gamma-cyclodextrin enhances intestinal absorption of tocotrienol in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(7):1452–1457. <https://doi.org/10.1271/bbb.100137>.
8. Purpura M., Lowery R.P., Wilson J.M., Mannan H., Münch G., Razmovski-Naumovski V. Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):929–938. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1376-9>.
9. Axelrad J.E., Lichtiger S., Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4794–4801. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i20.4794>.
10. Bahrami A., Fereidouni M., Pirro M., Bianconi V., Sahebkar A. Modulation of regulatory T cells by natural products in cancer. *Cancer Lett*. 2019;459:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.06.001>.
11. Davoodvandi A., Farshadi M., Zare N., Akhlagh S.A., Alipour Nosrani E., Mahjoubin-Tehran M. et al. Antimetastatic Effects of Curcumin in Oral and Gastrointestinal Cancers. *Front Pharmacol*. 2021;12:668567. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.668567>.
12. Ashrafizadeh M., Zarrabi A., Hashemipour M., Vosough M., Najafi M., Shahinozzaman M. et al. Sensing the scent of death: Modulation of microRNAs by Curcumin in gastrointestinal cancers. *Pharmacol Res*. 2020;160:105199. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105199>.
13. Aggarwal B.B., Surh Y.J., Shishodia S. (eds.). *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. Springer Science & Business Media; 2007. Vol. 595. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5>.
14. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. М.: Практическая медицина; 2013. 271 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24240823>.

15. Куркина А.В., Галямова В.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В. Возможности фитотерапии при заболеваниях системы пищеварения. *Фармация и фармакология*. 2016;4(2):26–40. [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-26-40](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-26-40).
16. Астилл-Смит К., Рирдон К. *Эпигенетика – новая биология. Функциональная биохимия*. СПб.: Институт клинической прикладной кинезиологии; 2016. 339 с.
17. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Современные принципы терапии дисфункциональных расстройств билиарного тракта. *Лечебное дело*. 2015;(1):55–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23925273>.
18. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. *Гепатопротекторы: от теории к практике*. М.: 4ТЕ Арт; 2012. 52 с.
19. Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология гепатопротекторов. *Ліки України*. 2019;(5–6):18–25. Режим доступа: [http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/25093/3/Беловол%2C\\_Князькова\\_Клин\\_фармакология\\_гепатопротекторов.pdf](http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/25093/3/Беловол%2C_Князькова_Клин_фармакология_гепатопротекторов.pdf).
20. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Гуревич К.Г., Ханферьян Р.А., Радыш И.В., Безрукавникова Л.М. и др. *Нутрициологическая профилактика и реабилитация при заболеваниях желудочно-кишечного тракта*. М.; 2019. 36 с. Режим доступа: <https://irioh.ru/doc/scie-report/metodRecGastro.pdf>.

## References

1. Kostyukevich O.I. Digestive insufficiency and its correction from the gastroenterologist's perspective. *RMZh. Bolezni organov pishchevareniya = RMJ. Digestive diseases*. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Pischevaritelynaya\\_nedostatochnost\\_i\\_ee\\_korrekcija\\_s\\_pozicii\\_vrachagastroenterologa](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Pischevaritelynaya_nedostatochnost_i_ee_korrekcija_s_pozicii_vrachagastroenterologa).
2. Gupta S., Patchva S., Koh W., Aggarwal B.B. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities *Clin Exp Pharm Physiol*. 2012;39(3):283–299. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x>.
3. Nelson K.M., Dahlin J.L., Bisson J., Graham J., Pauli G.F., Walters M.A. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem*. 2017;60(5):1620–1637. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>.
4. Noorafshan A., Ashkani-Esfahani S. A review of therapeutic effects of curcumin. *Curr Pharm Des*. 2013;19(11):2032–2046. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23116311>.
5. Pinho E., Grootveld M., Soares G., Henriques M. Cyclodextrins as encapsulation agents for plant bioactive compounds. *Carbohydr Polym*. 2014;101:121–135. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.078>.
6. Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004;52(8):900–915. <https://doi.org/10.1248/cpb.52.900>.
7. Ikeda S., Uchida T., Ichikawa T., Watanabe T., Uekaji Y., Nakata D. et al. Complexation of tocotrienol with gamma-cyclodextrin enhances intestinal absorption of tocotrienol in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(7):1452–1457. <https://doi.org/10.1271/bbb.100137>.
8. Purpura M., Lowry R.P., Wilson J.M., Mannan H., Münch G., Razmovski-Naumovski V. Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):929–938. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1376-9>.
9. Axelrad J.E., Lichtig S., Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4794–4801. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i20.4794>.
10. Bahrami A., Fereidouni M., Pirro M., Bianconi V., Sahebkar A. Modulation of regulatory T cells by natural products in cancer. *Cancer Lett*. 2019;459:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.06.001>.
11. Davoodvandi A., Farshadi M., Zare N., Akhlagh S.A., Alipour Nosrani E., Mahjoubin-Tehran M. et al. Antimetastatic Effects of Curcumin in Oral and Gastrointestinal Cancers. *Front Pharmacol*. 2021;12:668567. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.668567>.
12. Ashrafizadeh M., Zarrabi A., Hashemipour M., Vosough M., Najafi M., Shahinozaman M. et al. Sensing the scent of death: Modulation of microRNAs by Curcumin in gastrointestinal cancers. *Pharmacol Res*. 2020;160:105199. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105199>.
13. Aggarwal B.B., Surh Y.J., Shishodia S. (eds). *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. Springer Science & Business Media; 2007. Vol. 595. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5>.
14. Bulava V.M., Shikh E.V., Sychev D.A. *Safety and efficacy of medicinal plants*. Moscow: Practical Medicine; 2013. 271 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24240823>.
15. Kurkina A.V., Galyamova V.R., Kurkin V.A., Avdeeva E.V. Possibilities of phytotherapy at digestive system diseases. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2016;4(2):26–40. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-26-40](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-26-40).
16. Astill-Smith C., Reardon C. *Epigenetics – a new biology. Functional biochemistry. Clinical Reference Guide*. Epigenetics International, Ltd.; 2012. 69 p. Available at: <https://www.epigenetics-international.com/wp-content/uploads/2019/07/Chris-Astill-Smith-Book.pdf>.
17. Selivanova G.B., Poteshkina N.G. Modern approaches to the treatment of biliary tract disorders. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2015;(1):55–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23925273>.
18. Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., Fomenko P.G. *Hepatoprotectors: from theory to practice*. Moscow: 4TE Art; 2012. 52 p. (In Russ.)
19. Bilovol A.N., Knyazkova I.I. Clinical pharmacology of hepatoprotectors. *Medicine of Ukraine*. 2019;(5–6):18–25. (In Russ.) Available at: [http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/25093/3/Беловол%2C\\_Князькова\\_Клин\\_фармакология\\_репатопротекторов.pdf](http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/25093/3/Беловол%2C_Князькова_Клин_фармакология_репатопротекторов.pdf).
20. Pilat T.L., Kuz'mina L.P., Gurevich K.G., Khanfer'yan R.A., Radysh I.V., Bezrukavnikova L.M. et al. *Nutritional prevention and rehabilitation in gastrointestinal diseases*. Moscow; 2019. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://irioh.ru/doc/scie-report/metodRecGastro.pdf>.

## Информация об авторах:

**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

**Рыкова Светлана Михайловна**, к.м.н., доцент 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; parma2009@gmail.com

**Ших Надежда Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nadya-shikh@yandex.ru

## Information about the authors:

**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

**Svetlana M. Rykova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; parma2009@gmail.com

**Nadezhda V. Shikh**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of General Medical Practice, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nadya-shikh@yandex.ru

# Хронический гастрит и функциональная диспепсия. Единство и борьба двух противоположностей

Н.В. Бакулина, <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>, [natalya.bakulina@szgmu.ru](mailto:natalya.bakulina@szgmu.ru)

С.В. Тихонов<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>, [sergeyvt2702@gmail.com](mailto:sergeyvt2702@gmail.com)

Н.Б. Лишук, <https://orcid.org/0000-0002-0703-9763>, [lishchuk.nadezhda@mail.ru](mailto:lishchuk.nadezhda@mail.ru)

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

## Резюме

В обзорной статье описывается эпидемиология, клиническая картина, патогенез, подходы к диагностике и терапии хронического гастрита и функциональной диспепсии. Хронический гастрит – необоснованно распространенный диагноз в отечественной клинической практике, устанавливающийся у большинства пациентов с беспокоящими диспепсическими жалобами. В соответствии с международными согласительными документами, хронический гастрит прежде всего морфологическое понятие. Хронический гастрит не имеет патогномоничных клинических признаков и должен диагностироваться в процессе гистологического исследования слизистой желудка. Функциональная диспепсия – диагноз, отражающий наличие у больного определенного симптомокомплекса (боли или жжение в эпигастрии, чувство переполнения или раннего насыщения) при отсутствии органических заболеваний, которые могли бы объяснить данную симптоматику. Вторичная диспепсия диагностируется у пациентов с органическими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, метаболическими или системными заболеваниями, являющимися причиной диспепсического синдрома. В процессе обследования пациента с беспокоящими диспепсическими жалобами врачу целесообразно использовать диагноз «диспепсия неуточненная» – предварительный диагноз до проведения лабораторного и инструментального обследования, направленного на выявление причины диспепсического синдрома. Диспепсия, ассоциированная с *H. pylori*, диагностируется у пациентов с хеликобактерной инфекцией. Диагноз пересматривается в динамике и является правомочным в случае купирования жалоб в течение 6 мес. после эффективной эрадикации *H. pylori*.

Основными препаратами для лечения пациентов с жалобами диспепсического характера являются ингибиторы протонной помпы и прокинетики. Фиксированная комбинация омепразола и домперидона с замедленным высвобождением активного вещества характеризуется оптимальной эффективностью и хорошим профилем безопасности у пациентов как с функциональной, так и с вторичной диспепсией и обеспечивает высокую приверженность к проводимому лечению.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, *H. pylori*, функциональная диспепсия, синдром эпигастральной боли, постпрандиальный дистресс-синдром, ингибиторы протонной помпы, омепразол, прокинетики, домперидон

**Для цитирования:** Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лишук Н.Б. Хронический гастрит и функциональная диспепсия. Единство и борьба двух противоположностей. *Медицинский совет*. 2021;(15):164–174. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-164-174>.

**Конфликт интересов:** статья написана при поддержке фармакологической компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Это никак не повлияло на мнение авторов.

# Chronic gastritis and functional dyspepsia. Unity and struggle of two opposites

Natalia V. Bakulina, <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>, [natalya.bakulina@szgmu.ru](mailto:natalya.bakulina@szgmu.ru)

Sergey V. Tikhonov<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>, [sergeyvt2702@gmail.com](mailto:sergeyvt2702@gmail.com)

Nadezhda B. Lishchuk, <https://orcid.org/0000-0002-0703-9763>, [lishchuk.nadezhda@mail.ru](mailto:lishchuk.nadezhda@mail.ru)

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

## Abstract

The review article describes the epidemiology, clinical picture, pathogenesis, approaches to the diagnosis and treatment of chronic gastritis and functional dyspepsia. Chronic gastritis is an unreasonably common diagnosis in our clinical practice, which is diagnosed in patients with disturbing dyspeptic complaints. According to the agreement documents, chronic gastritis is primarily a morphological concept. Chronic gastritis has no pathognomonic clinical signs and should be diagnosed during the histological examination of the gastric mucosa. Functional dyspepsia is a diagnosis that reflects the presence of a certain symptom complex (pain or burning sensation in the epigastrium, a feeling of fullness or early satiety) in the absence of diseases that could explain the symptoms. Secondary dyspepsia is diagnosed in patients with organic diseases of the upper gastrointestinal tract, metabolic or systemic diseases that cause dyspeptic syndrome. In the process of examining a patient with disturbing dyspeptic complaints, it is advisable for the doctor to use the diagnosis “unspecified dyspepsia” – a preliminary diagnosis before laboratory and instrumental examination aimed at identifying the cause of the dyspeptic syndrome. Dyspepsia associated with *H. pylori* is

diagnosed in patients with *H. pylori* infection. The diagnosis is revised over time and is competent if complaints have been relieved within 6 months after effective *H. pylori* eradication.

The main drugs for the treatment of patients with dyspeptic complaints are proton pump inhibitors and prokinetics. Omeprazole with domperidone sustained release (SR) in a fixed dose combination is characterized by optimal efficacy and a good safety profile in patients with both functional and secondary dyspepsia and ensures a high level of treatment adherence.

**Keywords:** chronic gastritis, functional dyspepsia, epigastric pain syndrome, postprandial distress syndrome, *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, prokinetics, domperidone

**For citation:** Bakulina N, Tikhonov S, Lishchuk N. Chronic gastritis and functional dyspepsia. Unity and struggle of two opposites. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(15):164–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-164-174>.

**Conflict of interest:** This article was written with the support of the pharmaceutical company Dr. Reddy's Laboratories Ltd. This has not influenced the authors' opinion in any way.

## ВВЕДЕНИЕ

По утверждению Л. Кэролла: «Необходимо бежать со всех ног, чтобы только оставаться на месте, а чтобы куда-то попасть, надо бежать как минимум вдвое быстрее». Так, несмотря на проведения большого количества клинических исследований, доступность современных отечественных и зарубежных рекомендаций, посвященных хроническому гастриту и функциональной диспепсии, первичная заболеваемость населения Российской Федерации болезнями органов пищеварения за последние 20 лет существенно не изменилась: в 2000 г. – 32,3 человека, в 2019 г. – 33 человека на 1000 жителей [1]. На протяжении 20 лет в структуре заболеваний органов пищеварения во всех возрастных группах преобладают хронические гастриты и практически отсутствует диагноз «функциональная диспепсия» [1–3].

Функциональная диспепсия до сих пор является непривычным диагнозом, в особенности для терапевтов и врачей общей практики, к которым, как правило, обращаются пациенты с беспокоящими диспепсическими жалобами, что обуславливает отсутствие объективных статистических данных по данному заболеванию в нашей стране.

Гипердиагностика хронического гастрита отмечается не только в отечественной медицине. Обзорную статью от 2020 г., посвященную проблеме хронического гастрита, ведущие мировые эксперты в области гастроэнтерологии P. Malfertheiner и M. Rugge начинают следующими словами: «Гастрит широко и необоснованно диагностируется

у пациентов с жалобами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)» [4].

В обзорной статье обсуждаются дефиниции и патофизиология хронического гастрита и функциональной диспепсии, подходы к диагностике и лечению. Правильное понимание практикующими врачами взаимоотношения между хроническим гастритом и функциональной диспепсией, принципиального отличия патогенеза данных страданий, является крайне важным для выработки эффективной тактики обследования и лечения.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Хронические гастриты – группа заболеваний, развивающихся вследствие различных причин и морфологически характеризующихся воспалением и дистрофическими процессами в слизистой оболочке желудка [5, 6]. Исходя из приведенного определения, диагноз «хронический гастрит» является прежде всего морфологическим и устанавливается на основании гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка.

Этиология хронического гастрита определяет выбор эффективного лечения. Этиологическая классификация гастритов, предложенная экспертами при создании Киотского консенсуса от 2015 г., приводится в табл. 1 [7].

Хронический гастрит в подавляющем большинстве случаев не визуализируется при проведении стандартного эндоскопического исследования, при этом, согласно

● **Таблица 1.** Этиологическая классификация гастритов [7]

● **Table 1.** Etiological classification of gastritis [7]

Типы гастрита	Подтипы гастрита
Автоиммунный гастрит	–
Инфекционный гастрит	Вызванный <i>H.pylori</i> ; вызванный другими бактериями ( <i>Helicobacter hellmani</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Micobacteria</i> и т.д.); вызванный вирусами (энтровирусный, цитомегаловирусный и др.); вызванный грибами; вызванный паразитами; флегмона желудка
Гастрит, вызванный внешними причинами	Лекарственный; алкогольный; радиационный; химический; на фоне дуоденогастральных рефлюксов
Гастрит, имеющий специфические причины	Лимфобластный; гигантский гипертрофический (болезнь Менетрие); аллергический; эозинофильный
Вторичный гастрит	При саркоидозе, при ваксулитах, при болезни Крона

5-му положению Киотского консенсуса, эрозии желудка должны выноситься в диагноз отдельно от хеликобактерного гастрита, учитывая их более частое возникновение вследствие лекарственного воздействия, в частности на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами [7].

Хроническое воспаление в слизистой желудка, как правило, не беспокоит пациента. Проведенные исследования продемонстрировали, что выраженность воспалительных и дистрофических изменений слизистой не коррелирует с наличием и выраженностью клинической симптоматики. При этом у пациентов без воспалительных изменений слизистой могут присутствовать выраженные клиническими жалобами, оказывающие значимое влияние на качество жизни [8, 9]. Согласно положению 7 Киотского консенсуса, *H. pylori*-ассоциированный гастрит является причиной жалоб диспепсического характера лишь у части пациентов [7].

Распространенность хронического гастрита в популяции является крайне высокой (50–80% среди взрослого населения) и коррелирует с инфицированностью *H. pylori* [3, 10]. С возрастом частота заболевания увеличивается – до 50 лет ту или иную форму гастрита имеют 60%, в возрасте старше 50 лет – 95% населения [11]. Наиболее распространенной формой является хеликобактерный гастрит – около 90% случаев, аутоиммунный гастрит составляет 5%, другие формы гастритов встречаются значительно реже [3, 6].

Нередким вариантом хронического гастрита, которому не уделяется должного внимания в клинической практике и в согласительных документах, является хронический билиарный рефлюкс-гастрит или химический гастрит типа С. Данная форма входила в рубрику гастрита с неустановленной этиологией по МКБ-10, в МКБ-11 гастрит на фоне дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) будет иметь отдельный шифр DA42.5<sup>1</sup>. Хронический билиарный рефлюкс-гастрит развивается в результате заброса дуоденального содержимого, включающего желчные кислоты, панкреатические ферменты, лизолецитин и другие агрессивные субстанции. Причинами ДГР может быть нарушение моторики 12-перстной кишки, некоординированная работа антродуоденального перехода, повышение давления в желудке или ДПК, моторно-эвакуаторные нарушения в антродуоденальной зоне, нарушение моторики желчного пузыря или его отсутствие [12–14]. Желчные кислоты за счет их способности разрыхлять и разрушать фосфолипидный слой мембран способствуют диффузии ионов водорода в межклеточные пространства, вызывая их ацидификацию и ишемию слизистой оболочки желудка [14–16]. На фоне длительных патологических дуоденогастральных рефлюксов в слизистой оболочке антравального отдела нередко формируются участки кишечной метаплазии [14–19].

Исходом длительно протекающего хронического гастрита являются атрофические, метапластические, диспластические изменения слизистой оболочки, в ряде слу-

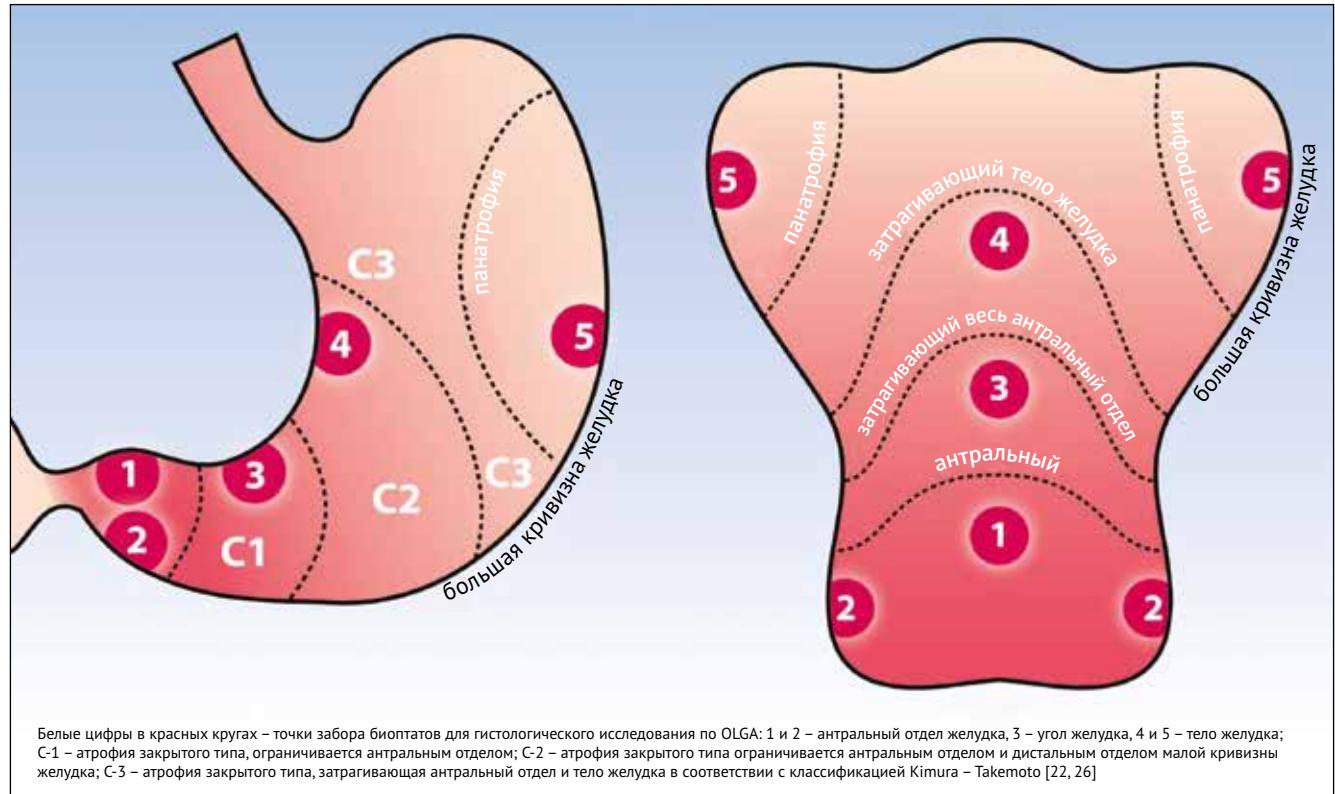
чаев аденокарцинома. Последовательность данных событий описана Р. Correa еще до открытия хеликобактерной инфекции и получила название «каскад Correa» [20, 21]. Атрофия слизистой характеризуется нарастающим необратимым уменьшением количества желудочных желез, а метаплазия – замещением желудочного эпителия эпителиальными клетками других локализаций, как правило кишечными. Кишечная метаплазия может быть полной – замещение тонкокишечными клетками и неполной – замещение толстокишечными клетками [20–24]. Пациенты с выраженным атрофическими и метапластическими изменениями в слизистой желудка нуждаются в динамическом наблюдении и лечении [19–22]. Учитывая необратимость кишечной метаплазии, риски развития адено-карциномы сохраняются у пациентов даже после успешной эрадикации *H. pylori* [25].

Хронический гастрит – морфологический диагноз, устанавливающийся на основании эндоскопического исследования, позволяющего оценить локализацию и протяженность воспалительного и/или атрофического процесса и получить биоптаты слизистой для морфологического подтверждения заболевания (выраженность воспаления, наличие атрофии, метаплазии, дисплазии). Эндоскопическое исследование на аппаратуре экспертового класса с функцией высокого разрешения, в режиме NBI (Narrow Band Imaging – узкоспектральная эндоскопия), с проведением хромоскопии характеризуется наибольшей специфичностью и чувствительностью [26]. Классификация Kimura – Takemoto используется для описания протяженности атрофических изменений в желудке. Для постановки диагноза хронического гастрита, а также с целью стратификации риска рака желудка и определения дальнейшей тактики пациентам необходимо выполнить мультифокальную биопсию по системе OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [26–31]. Согласно данному подходу два биоптата забираются из антравального отдела, два – из тела и один – из угла желудка. Дополнительная биопсия выполняется из антравального отдела желудка для проведения быстрого уреазного теста с целью выявления *H. pylori*. Эндоскопическая классификация Kimura – Takemoto и методология забора биоптатов по системе OLGA представлены на рисунке [26].

У пациентов с хроническим гастритом в клинической практике могут проводиться следующие лабораторно-инструментальные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, определение железа сыворотки, ферритина, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, диагностика *H. pylori* (неинвазивная: <sup>13</sup>С-уреазный дыхательный тест, определение антигена *H. pylori* в кале, определение антител к *H. pylori* в крови; инвазивная: уреазный тест с биоптатом); ультразвуковое исследование брюшной полости; анализ кала на скрытую кровь; определение уровня пепсина-гена I, пепсигеногена II, гастрина-17, антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла; суточная рН-импедансометрия верхних отделов ЖКТ, рентген желудка с барием [5, 6].

<sup>1</sup> МКБ-11 (Международная классификация болезней 11-го пересмотра) [ICD-11]. Режим доступа: <https://icd11.ru>.

- **Рисунок.** Эндоскопическая классификация атрофического гастрита Kimura – Takemoto и методология забора биоптатов для гистологического исследования по системе OLGA
- **Figure.** Kimura-Takemoto endoscopic classification of atrophic gastritis and methodology of biopsy sampling for histological examination according to the OLGA system



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕСПСИИ

В отличие от хронического гастрита функциональная диспепсия является клиническим диагнозом, который отражает наличие у больного определенного симптомокомплекса [32, 33]. Ключевой согласительный документ по диагностике и терапии данного заболевания – Римские критерии IV от 2016 г. [32]. Расширение представления о возможных клинических сочетаниях принято в ходе согласительного совещания Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии 2020 г. Диспепсические симптомы часто сочетаются с симптомами вздутия в верхней части живота, тошнотой и отрыжкой (уровень согласия: 98%, А). При этом вздутие или заметное растяжение верхней части живота являются проявлениями симптомов диспепсии (уровень согласия: 61%, В). Типичные рефлюксные симптомы (изжога и регургитация) часто сочетаются с диспепсией [34].

Согласно Римским критериям IV, функциональная диспепсия диагностируется при наличии одного или более симптомов – боли или жжение в эпигастрии, чувство переполнения или раннего насыщения при отсутствии органических заболеваний, которые могли бы объяснить данную симптоматику. Симптомы должны присутствовать в течение последних 3 мес. при общей

продолжительности существования по крайней мере 6 мес. Частота симптомов должна быть три раза в неделю и более для чувства переполнения и раннего насыщения и один раз в неделю и более для боли и эпигастрального жжения [32–34].

Выделяют два типа функциональной диспепсии в зависимости от имеющихся клинических жалоб – синдром эпигастральной боли и постпрандиальный дистресс-синдром [32–37]. Классификация функциональной диспепсии представлена в табл. 2.

В основе патогенеза функциональной диспепсии лежат процессы, не ассоциированные с воспалением на уровне слизистой желудка: нарушение моторики верхних отделов ЖКТ (замедление или ускорение эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации дна желудка), субклиническое воспаление в слизистой желудка, эозинофилия, нарушение выработки пептидных гормонов, висцеральная гиперчувствительность, хронический стресс и психологические особенности личности, патологическое функционирование центральной и периферической нервной системы, генетические факторы [35–40].

Согласно Римским критериям IV, симптоматика функциональных заболеваний ЖКТ может быть легкой, умеренной или тяжелой. Большинство пациентов с функциональными заболеваниями, в т. ч. функциональной диспепсией, имеют легкую и умеренную симптоматику, которая незначительно влияет на их соци-

● **Таблица 2.** Классификация функциональной диспепсии  
 ● **Table 2.** Classification of functional dyspepsia

Тип функциональной диспепсии	Характерные жалобы	Частота жалоб, необходимая для постановки диагноза
Синдром эпигастральной боли	Боль в подложечной области до или после еды. Жжение в подложечной области до или после еды	≥1 раза в неделю
Постпрандиальный дистресс-синдром	Чувство переполнения в животе после еды. Чувство раннего насыщения, нежелания больше есть, возникающее во время еды	≥1 раза в неделю
Симптомы присутствуют в течение последних 3 мес. при общей продолжительности существования не менее 6 мес. У пациента отсутствуют органические заболевания, которые могут обуславливать присутствие диспепсического синдрома		

альную активность, однако у 20–25% пациентов имеются выраженные симптомы, значительно ухудшающие качество жизни. Функциональная диспепсия у таких пациентов, как правило, рефрактерна к стандартной соматотропной терапии, что требует проведения психо-фармакотерапии, психотерапевтической или психиатрической поддержки, но не влияет на продолжительность жизни [36–39].

Функциональная диспепсия – наиболее распространенная нозология среди функциональных расстройств. Согласно данным популяционных исследований, от 10 до 30% населения имеют жалобы диспепсического характера, при этом за помощью к врачу обращается лишь четверть пациентов [34–37].

Для практикующего врача важно, что функциональная диспепсия – это диагноз исключения. При консультации пациента, предъявляющего жалобы диспепсического характера, необходимо конкретизировать жалобы, собрать подробный анамнез, провести физикальное и лабораторное обследования с целью выявления симптомов тревоги: лихорадки, немотивированного похудания, дисфагии, рвоты с кровью или черного стула (мелена), появления алои крови в кале, анемии, лейкоцитоза, увеличения скорости оседания эритроцитов, появления симптомов диспепсии у пациентов старше 45 лет, онкологических заболеваний у кровных родственников [33, 36]. Обнаружение любого из этих симптомов или наследственная отягощенность делает диагноз функционального расстройства менее вероятным и требует тщательного диагностического поиска с целью исключения серьезного органического заболевания, в частности злокачественного новообразования.

В США и странах Западной Европы используется два подхода к обследованию пациентов с диспепсической симптоматикой: подход “test and treat” (лабораторно-инструментальное обследование больного → диагноз → лечение) и подход “treat and test” (эмпирической терапии без предварительного обследования → дообследование при неэффективности терапии) [41–43].

В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации от 2016 г. пациентам с впервые возникшими симптомами диспепсии необходимо обязательное лабораторно-инструментальное обследование. К основным методам диагностики относят клинический и биохимический анализы крови, анализ

кала на скрытую кровь, ЭГДС, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, диагностика хеликобактерной инфекции [37].

К дополнительным методам диагностики у пациентов с жалобами диспепсического характера относятся: рентгенологическое исследование желудка и 12-перстной кишки с барием, суточная pH-импедансометрия, методы исследования двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрография, манометрия желудка), компьютерная томография [36, 37].

## ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ДИАГНОЗОВ «ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ» И «ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ» В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Постановка диагноза «хронический гастрит» и/или «функциональная диспепсия» требует от практикующего врача достаточного опыта и клинического мышления. В клинической практике при обследовании и лечении пациентов с жалобами диспепсического характера целесообразно использовать следующую терминологию: диспепсия неуточненная (на этапе обследования); вторичная диспепсия (при выявлении органической причины жалоб); диспепсия, ассоциированная с *H. pylori* (при исчезновении диспепсии после эрадикации хеликобактера в течение 6 мес.); функциональная диспепсия (при исключении других причин); хронический гастрит (при морфологической верификации диагноза) [4, 36, 37]. Определения и их клиническая значимость представлены в табл. 3.

В Римских критериях IV пересмотра инфекция *Helicobacter pylori* рассматривается в качестве одной из возможных причин возникновения диспепсии [29]. Доказательством роли инфекции *H. pylori* в генезе диспепсического синдрома у ряда пациентов является небольшой, но статистически значимый положительный эффект от эрадикационной терапии – купирование симптоматики диспепсии с показателем number needed to treat (NNT) = 8–14 [44, 45]. Учитывая результаты клинических исследований, эксперты, принимавшие участие в создании Римских критерии IV, считают целесообразным проведения эрадикационной терапии у инфицированных *H. pylori* пациентов с диспепсией, особенно в случае присутствия синдрома эпигастральной боли [2, 3, 36, 45–49].

● **Таблица 3.** Термины, используемые в клинической практике и обозначающие различные варианты диспепсии  
 ● **Table 3.** Terms used in clinical practice to describe different variants of dyspepsia

Термин	Определение и клиническая значимость
Диспепсия неуточненная	Предварительный диагноз до проведения лабораторного и инструментального обследования, направленного на выявление причины диспептического синдрома
Вторичная диспепсия	Диагностируется у пациентов с органическими заболеваниями верхних отделов ЖКТ, метаболическими или системными заболеваниями, являющимися причиной диспептического синдрома
Диспепсия, ассоциированная с <i>H. pylori</i>	Диагностируется у пациента с выявленной хеликобактерной инфекцией. Диагноз пересматривается в динамике и является правомочным в случае купирования диспептического синдрома в течение 6 мес. после эффективной эрадикации <i>H. pylori</i>
Функциональная диспепсия	Диагноз устанавливается при исключении у пациента органических заболеваний верхних отделов ЖКТ, метаболических или системных заболеваний, объясняющих имеющиеся жалобы. Диагноз устанавливается при отрицательном результате обследования на <i>H. pylori</i> . Диагноз устанавливается при сохранении жалоб диспептического характера через 6 и более месяцев после эффективной эрадикационной терапии
Хронический гастрит	Диагноз, устанавливающийся по результатам патоморфологического исследования слизистой оболочки желудка

## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Лечение пациентов с хроническим гастритом определяется этиологией, стадией болезни, особенностями патогенеза и наличием осложнений. Главная цель лечения – остановка или замедление прогрессирования атрофических изменений слизистой оболочки и уменьшение риска развития рака желудка, что в некоторых случаях достигается за счет воздействия на этиологические факторы хронического гастрита [4–6, 10, 11].

Основным эффективным вариантом лечения хеликобактерного гастрита (90% случаев хронического гастрита) является 14-дневная эрадикационная терапия [45].

Этиотропная и патогенетическая терапия аутоиммунного гастрита (3–5% случаев хронического гастрита) окончательно не разработана. В случае присутствия хеликобактерной инфекции пациентам показана эрадикационная терапия. В ряде работ исследовалась эффективность и безопасность ребамипида, малых доз ацетилсалициловой кислоты, витаминов, обладающих антиоксидантной активностью. У пациентов с аутоиммунным гастритом может использоваться симптоматическая терапия (прокинетики, альгинаты, адсорбенты, УДХК и т. п.); в случае развития недостаточности витаминов и микроэлементов назначается витамин D, магний, кальций, цианокобаламин, препараты железа в энтеральных и парентеральных формах [10, 48].

При хроническом рефлюкс-ассоциированном гастрите используются прокинетики, антациды, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), ингибиторы протонной помпы (ИПП), сорбенты и гастропротекторы [12, 49–51].

Лечение пациентов с функциональной диспепсией включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев и психотерапевтических методов. В современных российских и европейских рекомендациях по лечению функциональной диспепсии, основанных на принципах доказательной медицины, представлены четыре фармакотерапевтических подхода [32–37]:

- эрадикация *H. pylori*;
- антисекреторная терапия;

- прокинетическая терапия;
- психофармакотерапия (антидепрессанты, анксиолитики).

Выбор варианта лечения определяется типом функциональной диспепсии. При наличии синдрома эпигастральной боли препаратами стартового выбора являются ИПП, в случае постпрандиального дистресс-синдрома – прокинетики. При двух типах функциональной диспепсии, а также синдроме перекреста востребована и комбинированная кислотосупрессивная и прокинетическая терапия. По данным S. Chen et al., при функциональной диспепсии частота ответа на терапию прокинетиками – 61%, на эрадикационную терапию *H. pylori* – 38%, на терапию ИПП – 34% [52]. По данным других исследователей, показатель NNT для прокинетиков составляет 4, для антисекреторной терапии – 7, для эрадикационной терапии – 12 [53–56]. Психотропные препараты при функциональной диспепсии рассматриваются в качестве второй линии лечения.

На отечественном рынке используются следующие препараты, обладающие прокинетическим действием: метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид и тримебутина малаат. Фармакологические эффекты метоклопрамида, итоприда гидрохлорида и домперидона связаны с блокадой D2-дофаминовых рецепторов. Антагонисты дофаминовых рецепторов повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают сократительную активность и препятствуют релаксации желудка, улучшают антродуоденальную координацию и ускоряют эвакуацию пищи из желудка [38, 57–59]. Из D2-дофаминоблокаторов в гастроэнтерологической практике преимущественно применяется домперидон и итоприда гидрохлорид, поскольку метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает большое количество побочных эффектов: экстрапирамидные расстройства, сонливость, беспокойство, депрессию, эндокринные нарушения – гиперпролактинемию и галакторею<sup>2</sup>.

Учитывая результаты проведенных исследований, пациентам с функциональной диспепсией, как правило, требуется комбинированная терапия ИПП и прокинети-

<sup>2</sup> Инструкция к медицинскому применению препарата метоклопрамид. Режим доступа: [https://www.irsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_439.htm](https://www.irsnet.ru/mnn_index_id_439.htm).

ками [37, 60]. Использование фиксированных комбинаций позволяет добиться предсказуемой клинической эффективности и безопасности, сделать терапию более рентабельной, а также повысить комплаентность.

Препарат Оmez® ДСР является фиксированной комбинацией омепразола 20 мг и домперидона 30 мг с замедленным высвобождением активного вещества<sup>3</sup>. Патогенетически использование Оmezа ДСР может быть оправдано у пациентов с различными вариантами диспепсии, как функционального, так и вторичного генеза; у пациентов с ГЭРБ, при хроническом рефлюкс-ассоциированном гастрите. Инновационная комбинированная лекарственная форма с замедленным высвобождением обеспечивает оптимальную эффективность, хороший профиль безопасности, экономичность и комплаентность к терапии. Оптимальная эффективность и комплаентность достигается однократным приемом препарата в течение суток. Благоприятный уровень безопасности определяется отсутствием пиковых концентраций домперидона в плазме крови, возникающих при использовании классических форм доставки. Концентрация домперидона в плазме крови на фоне применения фиксированной комбинации Оmez® ДСР стабильно находится в терапевтическом коридоре, что минимизирует риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий<sup>4</sup> [61].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка 46 лет обратилась на прием с жалобами на боль, тяжесть и распирание в эпигастрии после еды, возникающие ежедневно, и тошноту в утренние часы. Жалобы появились и нарастали в течение последнего года после перенесенной острой кишечной инфекции, а также на фоне психоэмоционального напряжения на работе и нерегулярного режима питания. Пациентка ранее к врачам не обращалась хронические заболевания отрицает, не курит, алкогольные напитки не употребляет. Наследственность не отягощена. При физикальном обследовании отмечается необильный беловатый налет на языке.

Пациентке был поставлен предварительный диагноз «Диспепсия неуточненная». Проведено комплексное обследование с целью исключения органической патологии: ЭГДС с биопсией по OLGA, определение антигенов *H. pylori* в стуле, клинический анализ крови, биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, общий билирубин, амилаза, липаза, глюкоза), ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Клинический и биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости без патологических отклонений. По данным ЭГДС макроскопические изменения слизистой не определялись, по результатам патоморфологического исследования по системе OLGA выявлялось минимальное воспаление слизистой 1-й степени и 1-й стадии, локализованное пре-

имущественно в антравальном отделе желудка. В стуле присутствовал антиген *H. pylori*.

На основании клинической картины, данных физикального и лабораторно-инструментального обследования пациентке был установлен диагноз «Диспепсия, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*». Пациентке была проведена 14-дневная эрадикационная терапия: омепразол 40 мг 2 р/сут, висмут трикалия дицитрат 240 мг 2 р/сут, кларитромицин 500 мг 2 р/сут, амоксициллин 1 г 2 р/сут. Эффективность эрадикационной терапии подтверждена через 1 мес. после ее завершений – иммуноферментный анализ кала на антигены *H. pylori* отрицательный.

После проведенной эффективной эрадикационной терапии интенсивность жалоб у пациентки значительно снизилась, однако через 5,5 мес. на фоне эмоционального стресса жалобы существенно усилились – жжение и чувство переполнения в эпигастрии после еды беспокоят больную ежедневно. При исследовании стула антигены *H. pylori* не определяются. Пациентке установлен диагноз «Функциональная диспепсия по типу синдрома эпигастральной боли и постпрандиального дистресс-синдрома» и назначена терапия препаратом Оmez® ДСР 1 капсула 1 р/сут на протяжении 4 нед. На 5-й день приема жалобы у пациентки значительно уменьшились, на 3-й нед. приема полностью купировались. Побочные эффекты в процессе терапии не возникали. На фоне нормализации психологического климата на работе и в семье жалобы диспепсического характера не беспокоят в течение 3 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность хронического гастрита в популяции является крайне высокой и коррелирует с инфицированностью *H. pylori*; жалобы диспепсического характера выявляются у 10–30% населения.

Хронический гастрит, как правило, не имеет симптоматики и должен диагностироваться при проведении патоморфологического исследования слизистой оболочки желудка по системе OLGA. Следствием длительно протекающего хронического гастрита являются атрофические, метапластические, диспластические изменения и опухоли слизистой. Этиотропная терапия при хроническом гастрите, в частности эрадикация *H. pylori*, до развития атрофии и метаплазии минимизирует риски развития рака желудка.

Врачам первичного звена, гастроэнтерологам, эндоскопистам важно диагностировать хронический гастрит, обращая внимание на проведение не только эндоскопической, но и мультифокальной биопсии, выявлять этиологические факторы и воздействовать на них; осуществлять динамическое наблюдение, интенсивность которого зависит от исходного состояния слизистой (атрофия, метаплазия, дисплазия).

Функциональная диспепсия диагностируется при исключении у пациента органических заболеваний верхних отделов ЖКТ, метаболических или системных заболеваний, объясняющих имеющийся синдром эпигастральной боли и/или постпрандиальный дистресс-синдром.

<sup>3</sup>Инструкция к медицинскому применению лекарственного препарата Оmez® ДСР. Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_94309.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_94309.htm).

<sup>4</sup>Там же.

Основной целью терапии функциональной диспепсии является купирование симптоматики и улучшение качества жизни пациентов.

Фиксированные комбинации лекарственных препаратов повышают приверженность лечению, позволяют оказывать влияние на различные звенья патогенеза заболевания. Примером рационального сочетания действующих веществ является Оmez® ДСР, который содержит фиксированную комбинацию омепразола 20 мг

и домперидона 30 мг с замедленным высвобождением. Оmez® ДСР доказал свою оптимальную эффективность и хороший профиль безопасности у пациентов с различными вариантами диспепсического синдрома, включая функциональную и вторичную по отношению к хроническому гастриту диспепсию.

Поступила / Received 01.09.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 16.09.2021  
Принята в печать / Accepted 16.09.2021



### Список литературы

- Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В. и др. *Здравоохранение в России*. 2019. М.; 2019. 170 с. Режим доступа: .
- Ивашин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и инновации (обзор литературы и резолюция экспертного совета российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4–21. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/164>.
- Бордин Д.С., Эмбутникис Ю.В., Воложинина Л.Г., Ильинишина Т.А., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16–24. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.
- Rugge M., Sugano K., Sacchi D., Sbaraglia M., Malfertheiner P. Gastritis: An Update in 2020. *Curr Treatment Options Gastroenterol*. 2020;18(3):488–503. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00298-8>.
- Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Березина О.И., Быкова С.В., Винницкая Е.В., Гуляев П.В. и др. Система поддержки принятия врачебных решений. *Гастроэнтерология: клинические протоколы лечения*. М.: НИИОЗММ ДЗМ; 2021. 136 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/klin-prot-moscow-2021.pdf>.
- Минушкин О.Н. Хронический гастрит: представления, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2007;(3):71–76. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chronicheskij-gastrit-predstavleniya-diagnostika-lechebnye-podhody/viewer>.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
- Talley N.J. Editorial: moving away from focussing on gastric pathophysiology in functional dyspepsia: new insights and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):141–144. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.519>.
- Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.-R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466–1479. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.059>.
- Минушкин О.Н., Зверков И.В., Львова Н.В., Скибина Ю.С., Иневатова В.С. Хронический гастрит: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):18–23. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000693>.
- Ивашин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.). *Гастроэнтерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 704 с. Режим доступа: <https://bookree.org/reader?file=1348790&pg=0>.
- Минушкин О.Н., Зверков И.В., Скибина Ю.С. Некоторые подходы к лечению больных хроническим (билиарным) рефлюкс-гастритом. *Медицинский алфавит*. 2017;19(2):28–31. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/226/0>.
- Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гетерогенность ГЭРБ. Миф или реальность. *РМЖ*. 2016;(17):1119–1124. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Geterogennosti\\_GERB\\_Mif ili\\_realnosti](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Geterogennosti_GERB_Mif ili_realnosti).
- Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г., Беляева Н.В. *Желчный рефлюкс: современные теория и практика*. М.: Форте прнт; 2014. 36 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7640>.
- Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Ивашин В.Т. Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс-гастрите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;(1):86–93. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8840>.
- Sobola G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P., King R.F., Axon A.T., Dixon M.F. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1993;46(3):235–240. <https://doi.org/10.1136/jcp.46.3.235>.
- Elhak N.G., Mostafa M., Salah T., Haleem M. Duodenogastroesophageal reflux: results of medical treatment and anti-reflux surgery.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52:6735–6740. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/52/24/6735.full-text.pdf>.
- Kapadia C.R. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):29–36. <https://doi.org/10.1097/00004836-200305001-00006>.
- Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21:579–587. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0812-3>.
- Matsuhashi T., Arakawa T., Watanabe T., Tokutomi T., Sakurai K., Okamura S. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc*. 2013;25(5):519–525. <https://doi.org/10.1111/den.12030>.
- Goo J.J., Choi C.W., Kang D.H., Kim H.-W., Park S.B., Cho M. et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: Who need en bloc resection? *Surg Endosc*. 2015;29:3761–3767. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4151-8>.
- Take S., Mizuno M., Ishiki K., Kusumoto C., Imada T., Hamada F. et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2020;55(3):281–288. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01639-w>.
- Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and *Microbiota* Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
- Kimura K., Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*. 1969;1(3):87–97. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098086>.
- Rugge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650–658. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030>.
- Rugge M., Correa P., Dixon M.F., Fiocca R., Hattori T., Lechagoet J. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1249–1259. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x>.
- Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., Sacchi D., Oblitas W.J., Naccarato A.G. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: gastritis OLGA staging. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.12571>.
- Rugge M., Genta R.M., Fassan M., Valentini E., Coati I., Guzzinati S. et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a longterm follow-up study of 7436 patients. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1621–1628. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0353-8>.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.035>.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П., Андреев Д.Н., Зaborовский А.В. Функциональная диспепсия в свете Римских критерии IV пересмотра (2016 г.). *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2016;(2):5–10. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10147>.

34. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., Tack J. and the ESNM FD consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):307–331. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12061>.
35. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastroesophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6): 1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
36. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
37. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Карташевко 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. Режим доступа: <https://www.gastro-ru.ru/jour/article/view/123/98>.
38. El-Serag H.B., Talley N.J. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(4):387–393. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01706.x>.
39. Talley N.J. Editorial: moving away from focussing on gastric pathophysiology in functional dyspepsia: new insights and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):141–144. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.519>.
40. Miwa H., Oshima T., Tomita T., Fukui H., Kondo T., Yamasaki T., Watari J. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol.* 2019;54(4):305–311. <https://doi.org/10.1007/s00555-019-01550-4>.
41. Janssen M., Laheij R.J.F., De Boer W., Jansen J. Test first or treat first? A randomized comparison of treatment strategies for dyspepsia. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2007;19(10):A55–A56. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/296112584\\_Test\\_first\\_or\\_treat\\_first\\_A\\_randomized\\_comparison\\_of\\_treatment\\_strategies\\_for\\_dyspepsia](https://www.researchgate.net/publication/296112584_Test_first_or_treat_first_A_randomized_comparison_of_treatment_strategies_for_dyspepsia).
42. Delaney B.C. Dyspepsia management in the millennium: to test and treat or not? *Gut.* 2003;52(1):10–11. <https://doi.org/10.1136/gut.52.1.10>.
43. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1853–1863. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1501505>.
44. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Инфекция Helicobacter pylori.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 256 с. Режим доступа: <http://i.uran.ru/webcab/system/files/bookspdf/infeckciya-helicobacter-pylori/infeckciya.pdf>.
45. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
46. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F., Shi W.J., Liu W., Pan X.-L., Zhang G.-X. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(3):241–247. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31829f2e25>.
47. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
48. Lahner E., Zagari R.M., Zullo A., Sabatino A.D., Meggio A., Cesaro P. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis.* 2019;51(12):1621–1632. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.09.016>.
49. Chen H., Li X., Ge Z., Gao Y., Chen X., Cui Y. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(3):197–201. <https://doi.org/10.1155/2010/846353>.
50. Thao T.D., Ryu H.C., Yoo S.H., Rhee D.K. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in Helicobacter pylori-induced gastritis. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(11):2135–2146. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.03.008>.
51. Лищук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):57–63. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63>.
52. Chen S.L. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis.* 2013;14(12):623–625. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63.10.1111/1751-2980.12094>.
53. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Forman D., Harris A., Innes M., Delaney B. Systemic review: Antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(10):1215–1227. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63.10.1046/j.1365-2036.2003.01575.x>.
54. Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J., Delaney B., Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2621–2626. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08724.x>.
55. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N., Forman D., Talley N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1329–1337. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.026>.
56. Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):689–696. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280535>.
57. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Терапия.* 2019;13(3):12–18. <https://doi.org/10.18565/therap.ru.2019.3.12-18>.
58. Карава Е.Н., Сереброва С.Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка. Проблемы, пути решения, достижения (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;7(167–183). Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.
59. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.-H., Meng L.-N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7371–7377. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7371>.
60. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. *Кислотозависимые заболевания.* М.: Ремедиум; 2020. 88 с. Режим доступа: [https://remedium.ru/doctor/gastroenterology/kislotozavisimye-zabolevaniya/?view\\_result=1](https://remedium.ru/doctor/gastroenterology/kislotozavisimye-zabolevaniya/?view_result=1).
61. Arana A., Johannes C.B., McQuay L.J., Varas-Lorenzo C., Fife D., Rothman K.J. Risk of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Users of Domperidone, Proton Pump Inhibitors, or Metoclopramide: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Drug Saf.* 2015;38(12):1187–1199. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0338-0>.

## References

1. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Ogryzko E.V. et al. *Health care in Russia.* 2019. Moscow; 2019. 170 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoozdran-2019.pdf>.
2. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A. Treatment of Helicobacter pylori infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):4–21. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-ru.ru/jour/article/view/164>.
3. Bordin D.S., Embutrieks Yu.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N., Sarsenbaeva A.S. et al. European registry Helicobacter pylori (HP-EUREG): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(2):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.
4. Rugge M., Sugano K., Sacchi D., Sbaraglia M., Malfertheiner P. Gastritis: An Update in 2020. *Curr Treatment Options Gastroenterol.* 2020;18(3):488–503. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00298-8>.
5. Bordin D.S., Bakulin I.G., Berezina O.I., Bikova S.V., Vinnickaya E.V., Gulyaev P.V. et al. *Clinical decision support system. Gastroenterology: clinical treatment protocols.* Moscow: NII OZMM DZM; 2021. 136 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/klin-prot-moscow-2021.pdf>.
6. Minushkin O.N. Chronic gastritis: views, diagnosis, treatment approaches. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2007;13(7):71–76. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nhricheskii-gastrit-predstavleniya-diagnostika-lechebnye-podhody/viewer>.
7. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
8. Talley N.J. Editorial: moving away from focussing on gastric pathophysiology in functional dyspepsia: new insights and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):141–144. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.519>.
9. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.-R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1466–1479. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.059>.

10. Minushkin O.N., Zverkov I.V., Lvova N.V., Skibina Y.S., Inevatova V.S. Chronic gastrite: modern state of the problem. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(8):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000693>.
11. Ivashkin V.T., Lapina T.L. (eds.). *Gastroenterology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 704 p. (In Russ.) Available at: <https://bookree.org/reader?file=1348790&pg=0>.
12. Minushkin O.N., Zverkov I.V., Skibina Yu.S. Some approaches to treatment of patients with chronic (biliary) reflux gastritis. *Meditinskii alfavit = Medical Alphabet*. 2017;19(2):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/226/0>.
13. Simanenkov V.I., Tikhonov S.V., Lishchuk N.B. Heterogeneity of gastroesophageal reflux disease. Myth or reality. *RMZh = RMJ*. 2016;17(1):1119–1124. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Geterogennosti\\_GERB\\_Mif\\_ilj\\_realynosti](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Geterogennosti_GERB_Mif_ilj_realynosti).
14. Gubergic N.B., Lukashevich G.M., Fomenko P.G. *Bile reflux: current theory and practice*. Moscow: Forte print; 2014. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7640>.
15. Lapina T.L., Kartavenko I.M., Ivashkin V.T. Pathogenic and therapeutic role of bile acids at reflux-gastritis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;1(18):86–93. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8840>.
16. Sobola G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P., King R.F., Axon A.T., Dixon M.F. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1993;46(3):235–240. <https://doi.org/10.1136/jcp.46.3.235>.
17. Elhak N.G., Mostafa M., Salah T., Haleem M. Duodenogastroesophageal reflux: results of medical treatment and anti-reflux surgery. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(81):120–126. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18507090>.
18. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):10–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03040.x>.
19. Salomoni M., Zuccato E., Granelli P., Montorsi W., Doldi S.B., Germiniani R., Mussini E. Effect of bile salts on carbonic anhydrase from rat and human gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(1):28–32. <https://doi.org/10.3109/00365528909092235>.
20. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52:6735–6740. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/52/24/6735.full-text.pdf>.
21. Kapadia C.R. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):29–36. <https://doi.org/10.1097/00004836-200305001-00006>.
22. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21:579–587. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0812-3>.
23. Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T., Tokutomi T., Sakurai K., Okamura S. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc*. 2013;25(5):519–525. <https://doi.org/10.1111/den.12030>.
24. Goo J.J., Choi C.W., Kang D.H., Kim H.-W., Park S.B., Cho M. et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: Who need en bloc resection? *Surg Endosc*. 2015;29:3761–3767. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4151-8>.
25. Take S., Mizuno M., Ishiki K., Kusumoto C., Imada T., Hamada F. et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol*. 2020;55(3):281–288. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01639-w>.
26. Pimentel-Nunes P., Libano D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
27. Kimura K., Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*. 1969;1(3):87–97. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098086>.
28. Rugge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650–658. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030>.
29. Rugge M., Correa P., Dixon M.F., Fiocca R., Hattori T., Lechagoet J. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1249–1259. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x>.
30. Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., Sacchi D., Oblitas W.J., Naccarato A.G. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: gastritis OLGA staging. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.12571>.
31. Rugge M., Genta R.M., Fassan M., Valentini E., Coati I., Guzzinati S. et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a longterm follow-up study of 7436 patients. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1621–1628. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0353-8>.
32. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
33. Maev I.V., Dicheva D.T., Shcheglanova M.P., Andreev D.N., Zaborovskiy A.V. Functional dyspepsia in the context of the 2016 Rome IV updates. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2016;(2):5–10. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10147>.
34. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., Tack J. and the ESNM FD consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307–331. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12061>.
35. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
36. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
37. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123/98>.
38. El-Serag H.B., Talley N.J. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(4):387–393. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01706.x>.
39. Talley N.J. Editorial: moving away from focussing on gastric pathophysiology in functional dyspepsia: new insights and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):141–144. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.519>.
40. Miwa H., Oshima T., Tomita T., Fukui H., Kondo T., Yamasaki T., Watari J. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol*. 2019;54(4):305–311. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01550-4>.
41. Janssen M., Laheij R.J.F., De Boer W., Jansen J. Test first or treat first? A randomized comparison of treatment strategies for dyspepsia. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007;19(10):A55–A56. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/296112584\\_Test\\_first\\_or\\_treat\\_first\\_A\\_randomized\\_comparison\\_of\\_treatment\\_strategies\\_for\\_dyspepsia](https://www.researchgate.net/publication/296112584_Test_first_or_treat_first_A_randomized_comparison_of_treatment_strategies_for_dyspepsia).
42. Delaney B.C. Dyspepsia management in the millennium: to test and treat or not? *Gut*. 2003;52(1):10–11. <https://doi.org/10.1136/gut.52.1.10>.
43. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–1863. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1501505>.
44. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Infection Helicobacter pylori*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 256 p. (In Russ.) Available at: <http://i.uran.ru/webcab/system/files/bookspdf/infeckciya-helicobacter-pylori/infeckciya.pdf>.
45. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
46. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F., Shi W.J., Liu W., Pan X.-L., Zhang G.-X. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):241–247. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31829f2e25>.
47. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
48. Lahner E., Zagari R.M., Zullo A., Sabatino A.D., Meggio A., Cesaro P. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1621–1632. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.09.016>.
49. Chen H., Li X., Ge Z., Gao Y., Chen X., Cui Y. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(3):197–201. <https://doi.org/10.1155/2010/846353>.
50. Thao T.D., Ryu H.C., Yoo S.H., Rhee D.K. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in Helicobacter pylori-induced gastritis. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(11):2135–2146. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.03.008>.
51. NLishchuk N.B., Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. Tikhonov Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii*

- arkhiv = Therapeutic Archive.* 2017;89(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63>.
52. Chen S.L. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis.* 2013;14(12):623–625. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63.10.1111/1751-2980.12094>.
53. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Forman D., Harris A., Innes M., Delaney B. Systemic review: Antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(10):1215–1227. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63.10.1046/j.1365-2036.2003.01575.x>.
54. Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J., Delaney B., Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2621–2626. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08724.x>.
55. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N., Forman D., Talley N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1329–1337. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.026>.
56. Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):689–696. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280535>.
57. Lazebnik L.B., Alexeenko S.A., Lyalukova E.A., Samsonov A.A., Bordin D.S., Tsukanov V.V. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Terapiya = Therapy.* 2019;(3):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.3.12-18>.
58. Kareva E.N., Serebrova S.Yu. Challenges in drug treatment of gastric motility disorders (review). *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(7):167–183. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.
59. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.-H., Meng L.-N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7371–7377. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7371>.
60. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. *Acid-dependent diseases.* Moscow: Remedium; 2020. 88 p. (In Russ.) Available at: [https://remedium.ru/doctor/gastroenterology/kislotozavisimye-zabolevaniya/?view\\_result=Y](https://remedium.ru/doctor/gastroenterology/kislotozavisimye-zabolevaniya/?view_result=Y).
61. Arana A., Johannes C.B., McQuay L.J., Varas-Lorenzo C., Fife D., Rothman K.J. Risk of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Users of Domperidone, Proton Pump Inhibitors, or Metoclopramide: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Drug Saf.* 2015;38(12):1187–1199. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0338-0>.

### Информация об авторах:

- Бакулина Наталья Валерьевна**, д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; natalya.bakulina@szgmu.ru
- Тихонов Сергей Викторович**, 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; sergeyvt2702@gmail.com
- Лищук Надежда Биржановна**, ассистент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; lishchuk.nadezhda@mail.ru

### Information about the authors:

- Natalia V. Bakulina**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; natalya.bakulina@szgmu.ru
- Sergey V. Tikhonov**, Cand. Sci. (Med.), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; sergeyvt2702@gmail.com
- Nadezhda B. Lishchuk**, Assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; lishchuk.nadezhda@mail.ru

# Диетические лечебно-профилактические продукты питания в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*

Т.Л. Пилат<sup>1</sup>, Л.П. Кузьмина<sup>1,2</sup>, Л.М. Безрукавникова<sup>1</sup>, М.М. Коляскина<sup>1,2</sup>, М.М. Коростелева<sup>3,4</sup>, С.С. Исматуллаева<sup>3</sup>, Р.А. Ханферьян<sup>3</sup>✉, khanfer1949@gmail.com

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

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

<sup>4</sup> Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устинский проезд, д. 2/14

## Резюме

**Введение.** Представлены современные данные литературы и клинических исследований об эффективности и безопасности диетических лечебно-профилактических продуктов питания в комплексной терапии заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность использования диетических лечебно-профилактических продуктов питания в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

**Материалы и методы.** Для оценки эффективности диетических лечебно-профилактических продуктов питания «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», «Каша овсяная с травами и семенем льна», «Коктейль белково-облепиховый» (ООО «ЛЕОВИТ нутрио») была сформирована основная группа пациентов с заболеваниями ЖКТ (n = 41), разделенная на четыре подгруппы. В трех подгруппах был добавлен один вид специализированного пищевого продукта, четвертая подгруппа получала все три продукта. Оценка динамики показателей клинического анализа крови проводилась на анализаторе Sysmex XT-2000i, протеинограммы – на анализаторе белковых фракций SAS1, SAS2, метаболических нарушений функции печени, липидный профиль и уровень глюкозы – на анализаторе Konelab PRIME 30i (Thermo Fisher Scientific). Все параметры изучали трижды: до приема продуктов, через 14 и 60 дней применения.

**Результаты и обсуждение.** Через 14 дней в основной группе уменьшились жалобы на отсутствие аппетита, снизились дискомфортные ощущения в эпигастрии, чувство тяжести и тошноты. Через 60 дней 100% пациентов сообщили об отсутствии изжоги, отрыжки, тошноты, болей, урчания в животе, нормализовались аппетит и стул. Отмечены выраженное достоверное (p < 0,05) снижение уровня  $\alpha$ -глобулина на фоне роста альбумина, уменьшение концентрации СРБ и СОЭ, уровней лейкоцитов и нейтрофилов во всех подгруппах основной группы через 60 дней.

**Выводы.** Исследованные продукты безопасны, не отмечено каких-либо побочных реакций, в т. ч. явлений непереносимости и аллергии, и рекомендованы для употребления при заболеваниях ЖКТ, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, заболевания желудочно-кишечного тракта, болевой синдром, воспалительный процесс, диетические лечебно-профилактические продукты питания

**Для цитирования:** Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Безрукавникова Л.М., Коляскина М.М., Коростелева М.М., Исматуллаева С.С., Ханферьян Р.А. Диетические лечебно-профилактические продукты питания в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Медицинский совет. 2021;(15):176–183.

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

# Dietary therapeutic and preventive food products in complex therapy of gastroinestinal tract diseases associated with *Helicobacter pylori*

Tatiana L. Pilat<sup>1</sup>, Lyudmila P. Kuzmina<sup>1,2</sup>, Lyudmila M. Bezrukavnikova<sup>1</sup>, Mariya M. Kolyaskina<sup>1,2</sup>, Margarita M. Korosteleva<sup>3,4</sup>, Svetlana S. Ismatullaeva<sup>3</sup>, Roman A. Khanferyan<sup>3</sup>✉, khanfer1949@gmail.com

<sup>1</sup> Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonnny Prospect, Moscow, 105275, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

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

<sup>4</sup> Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

**Abstract**

**Introduction.** The paper presents modern literature and clinical research data on the efficacy and safety of dietary therapeutic and prophylactic foods in the complex therapy of diseases associated with *Helicobacter pylori*.

**Aim.** To assess the efficacy and safety of the use of dietary therapeutic and prophylactic food products in the complex therapy of diseases of the gastrointestinal tract associated with *Helicobacter pylori*.

**Materials and methods.** To evaluate the efficacy of dietary therapeutic and prophylactic food products such as Vegetable Puree Soup with Herbs and Oatmeal, Oatmeal Porridge with Herbs and Flax Seed, Protein-Sea Buckthorn Cocktail (LEOVIT Nutrio LLC), the main group of patients with gastrointestinal diseases (n = 41) was formed, which was further divided into four subgroups. Each of three subgroups received one specialty food product, and the fourth subgroup received all three products. Changes in complete blood count were evaluated using Sysmex XT-2000i analyzer, those in proteinograms – using SAS1, SAS2 protein fraction analyser and those in metabolic liver disorders, lipid profile and glucose level – using Konelab PRIME 30i (Thermo Fisher Scientific) analyzer. All parameters were studied three times: before use, 14 and 60 days after use of the products.

**Results and discussion.** After 14 days, complaints of lack of appetite decreased in the main group, discomfort in the epigastrium, feeling of heaviness and nausea decreased. After 60 days, 100% of patients reported no heartburn, belching, nausea, pain, rumbling in the abdomen, appetite and stool returned to normal. There was a marked significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the level of alpha-1 globulin against the background of an increase in albumin, a decrease in the concentration of CRP and ESR, the levels of leukocytes and neutrophils in all subgroups of the main group after 60 days. Conclusions. The investigated products are safe, no adverse reactions were noted, including the phenomena of intolerance and allergies, and are recommended for use in diseases of the gastrointestinal tract associated with *Helicobacter pylori*.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, gastrointestinal diseases, pain syndrome, inflammatory process, dietary therapeutic and prophylactic food

**For citation:** Pilat T.L., Kuzmina L.P., Bezrukavnikova L.M., Kolyaskina M.M., Korosteleva M.M., Ismatullaeva S.S., Khanferyan R.A. Dietary therapeutic and preventive food products in complex therapy of gastrointestinal tract diseases associated with *Helicobacter pylori*. *Meditinsky sovet = Medical Council*. 2021;(15):176–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-176-183>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Известно, что правильное питание является важнейшим компонентом нутритивной профилактики, лечения и реабилитации болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Соблюдение диеты при заболеваниях ЖКТ является важным дополнением к лечению. Нередко для многих больных выполнение рекомендованных врачами диет достаточно сложно выполнимо в домашних условиях. Кроме того, у многих отсутствуют не только опыт, но и психологическая мотивация и традиция длительного соблюдения правил оптимального питания после стационарного лечения [1]. Соблюдение определенных диетических рекомендаций в питании позволяет значительно улучшить самочувствие, ускорить выздоровление и предупредить рецидивы болезни.

При гастрите, гастродуодените, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), панкреатите, холецистите, функциональных заболеваниях ЖКТ требуется употреблять продукты, которые не вызовут негативных реакций, обострения, будут способствовать лечению и повышать его эффективность [2–6].

Известно, что основными факторами риска развития заболеваний ЖКТ являются [2, 3]:

- патогенетическое воздействие инфекции на органы ЖКТ;
- стрессы;
- курение и избыточное потребления алкоголя;
- злоупотребление крепким кофе;

■ нарушение режима питания с длительными перерывами между приемами пищи;

■ злоупотребление продуктами, повышающими кислотность: острой едой, копченостями, соленостями и др.

Значимую роль в развитии и течении заболеваний ЖКТ играют такие факторы, как [2, 3]:

- несбалансированное по соотношению основных макронутриентов (белков, жиров и углеводов) и микронутриентов (витаминов и микроэлементов) питание;
- снижение содержания пищевых волокон в продуктах в связи с недостаточным потреблением фруктов и овощей;
- несоблюдение способов приготовления продуктов питания;
- нарушение микробиоценоза кишечника;
- воздействие экологически неблагоприятных факторов;
- генетическая предрасположенность к заболеваниям ЖКТ;
- стресс.

С учетом особенностей изменения функций органов пищеварения при разнообразных многочисленных хронических заболеваниях, требующих назначения диеты, рекомендуется комплексный подход к ведению пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, включающий, помимо медикаментозной терапии, соблюдение диеты и применение лечебно-профилактических продуктов питания, направленных на нормализацию репаративных, иммунных функций слизистой ЖКТ, регуляцию его моторной функции, коррекцию нарушения пищеварения, восполнение недостатка пищевых волокон, коррекцию микробиоценоза кишечника.

## ДИЕТОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*

Не вызывает сомнений, что наиболее существенную роль в лечении и профилактике заболеваний ЖКТ играют качество и режим питания [7]. Согласно современным рекомендациям нутритивная профилактика и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с патологией ЖКТ.

В терапии пациентов с *H. pylori* основной акцент делается на назначении фармакотерапии и диеты с мягким, щадящим и широким спектром действия [5].

К подобным препаратам могут быть отнесены в первую очередь *биологически активные компоненты лекарственных растений*, нормализующие аппетит, улучшающие процессы секреции и всасывания, благоприятно влияющие на защитные процессы в слизистой ЖКТ, деятельность нервной и эндокринной систем, регулирующие процессы пищеварения [8, 9] и подавляющие активность *H. pylori*. Последнее очень важно, так как обычные рационы питания, к сожалению, не полностью обеспечивают поступление в организм важнейших микронутриентов, биологически активных веществ, обеспечивающих многие регуляторные процессы, нарушенные при заболеваниях ЖКТ и важнейшим источником которых являются растительные экстракти. Таким образом, значимую роль приобретают диетические продукты питания, содержащие растительные компоненты, целенаправленно воздействующие на слизистую оболочку и обладающие не только противовоспалительной, репаративной, обезболивающей, иммуномодулирующей активностями, но и прямым подавляющим влиянием на *H. pylori*.

Растительные экстракти, проявляющие антихеликобактерное действие, являются основным источником важнейших биологически активных соединений, в частности таких, как полифенолы, флавоноиды и полисахариды, которые могут взаимодействовать с клетками слизистого барьера, изменения клеточный метаболизм и модифицируя механизмы клеточной регуляции [10–13].

Фенольные соединения, такие как флавоноиды и их производные, широко распространенные в самых разнообразных съедобных растениях, включая листовые овощи, фрукты (клубника, яблоко и т. д.), чай и др., наряду с различными биологическими активностями обладают выраженным антимикробным, антихеликобактерным действиями [14, 15]. Флавоноиды обладают множественными биологическими эффектами, включая противовирусное, антитромботические, противоишемические, противовоспалительные, антигистаминные, антиоксидантные, и блокируют активность свободных радикалов [12]. Фенольные соединения являются основными соединениями, связанными с положительным влиянием на здоровье человека в целом и проявляющими клинически значимые позитивные эффекты при гастрите, язвенной болезни и онкологических заболеваниях. Гастропротекторный эффект флавоноидов, по-видимому, связан с увеличением эндогенных

простагландинов, снижением секреции гистамина, поглощением свободных радикалов, производных кислорода и даже стимуляцией образования слизи клетками желудка [16, 17].

В качестве примера следует отметить, что катехины – основной компонент зеленого чая – ингибитируют уреазу *H. pylori* [18]. Зеленый чай подтвердил свои бактерицидные и бактериостатические эффекты *in vitro*, в то время как исследования *in vivo* показали, что его употребление до инфицирования предотвращает воспаление слизистой оболочки желудка и при употреблении после инфицирования уменьшает тяжесть гастрита.

В исследовании I. Castillo-Juárez et al. [19] установлено, что около 77% из 53 исследованных растений (значительное количество из которых являются пищевыми растениями), обладают от умеренной до сильной антибактериальной активностью в отношении *H. pylori*.

Известно, что одним из важных механизмов инфицирования *H. pylori* является взаимодействие бактериальных адгезинов, расположенных на наружной клеточной стенке, с гликопротеинами и эпителиальными муцинами слизистой оболочки. В связи с этим важная роль в подавлении этой активности адгезинов принадлежит растительным полисахаридам. Растительные полисахариды могут взаимодействовать с бактериальными адгезинами и предотвращать инфицирование слизистой ЖКТ *H. pylori*. Показано, что полисахариды препятствуют образованию связи адгезинов с муцином, а подобная связь, как известно, способствует инфицированию *H. pylori* [15, 20–22].

Такие положительные эффекты позволяют говорить о том, что естественные ингибиторы роста бактерий и воспаления могут быть альтернативой антибактериальной терапии для уничтожения бактерий и могут использоваться в качестве дополнения к традиционной эрадикационной терапии [23].

Стандартные диеты в основном разработаны для использования в условиях стационаров [7]. Однако основное лечение большей части больных с целью подавления хеликобактер-ассоциированной патологии проводится амбулаторно, в связи с чем важное значение для пациента приобретает возможность питаться правильно дома, готовить еду с учетом рекомендаций врача-диетолога (в требуемом ассортименте, с правильной кулинарной обработкой, разнообразно, с соблюдением требований по пищевой, энергетической и биологической ценности). К сожалению, это не всегда возможно, поэтому большое значение после выписки из стационара в амбулаторных условиях приобретают продукты для лечебного и профилактического питания. Преимуществами лечебно-профилактических продуктов питания являются возможность длительного использования без существенных побочных эффектов и с учетом типа патологии ЖКТ, совместимость со многими диетами, фармакотерапией и различных специализированных продуктов между собой, оптимальный способ поступления этих продуктов в организм, а также простота в их приготовлении.

Всем этим требованиям полностью соответствует ряд специализированных пищевых продуктов диетического

лечебного и диетического профилактического питания ЛЕОВИТ GASTRO при заболеваниях ЖКТ (производства ООО «ЛЕОВИТ нутрио», Россия):

- суп-пюре при болезнях ЖКТ овощной с травами и овсянкой, обладающий противовоспалительным действием;
- каша при болезнях ЖКТ овсяная с травами и семенем льна с обезболивающим, защитным действием;
- коктейль при болезнях ЖКТ белково-облепиховый, способствующий эпителизации слизистой;
- кисель ЛЕОВИТ «Желудочный»;
- кисель ЛЕОВИТ «Поджелудочный».

Данные лечебные и профилактические продукты питания играют ключевую роль в профилактике и лечении заболеваний ЖКТ в связи с их уникальным составом, в котором оптимально сочетание биологически активных компонентов, важнейших микронутриентов и растительных компонентов с доказанной клинической эффективностью [11, 12]. Столь разнообразный, многокомпонентный состав обуславливает многие эффекты, способствующие противовоспалительной, антиоксидантной, иммунотропной и другим активностям, обеспечивающим клиническую эффективность при заболеваниях ЖКТ, ассоциированных с *H. pylori*.

**Целью** данного исследования была оценка эффективности и безопасности использования диетических лечебно-профилактических продуктов питания в комплексной терапии заболеваний ЖКТ, ассоциированных с *H. pylori*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности и переносимости специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», «Каша овсяная с травами и семенем льна», «Коктейль белково-облепиховый» была сформирована основная группа пациентов с заболеваниями ЖКТ (41 чел.). Пациенты, рандомизированные по полу и возрасту, в основной группе и группе сравнения получали одинаковую терапию по основным нозологиям. Пациенты основной группы были разделены на четыре подгруппы, где пациентам из трех подгрупп был добавлен один вид специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания, а в четвертой подгруппе пациенты получали все три продукта из представленного ассортимента. Среди клинических форм диагностированы хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, ГЭРБ, хронический панкреатит, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей. Группу сравнения составили пациенты с заболеваниями органов ЖКТ, не получающие специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания (30 чел.).

Органолептические свойства оценивались по 5 параметрам: внешний вид, запах, цвет, вкус, консистенция и пятибалльной системе. Оценка динамики показателей

клинического анализа крови (ОАК) (уровней гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, показателей лейкоцитарной формулы) проводилась на автоматическом анализаторе Sysmex XT-2000i. Оценка динамики показателей протеинограммы (общего белка и белковых фракций – альбуминов и глобулинов) и С-реактивного белка проводилась на анализаторе белковых фракций SAS1, SAS2. Оценка динамики показателей метаболических нарушений функции печени, включая биосинтетические и секреторные (активность аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) аминотрансфераз, г-глютамилтранспептидазы (г-ГТП), содержание общего билирубина) и спектров липидов крови по содержанию общего холестерина и уровня глюкозы крови натощак проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab PRIME 30i (Thermo Fisher Scientific). Все лабораторные показатели оценивались трижды: до применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания, через 14 и 60 дней применения указанного продукта. Учитывая, что одними из важных аспектов оценки эффективности нутритивной профилактики и реабилитации при заболеваниях ЖКТ являются качество жизни и изменение характера жалоб больных, было проведено анкетирование пациентов, включенных в данное клиническое исследование.

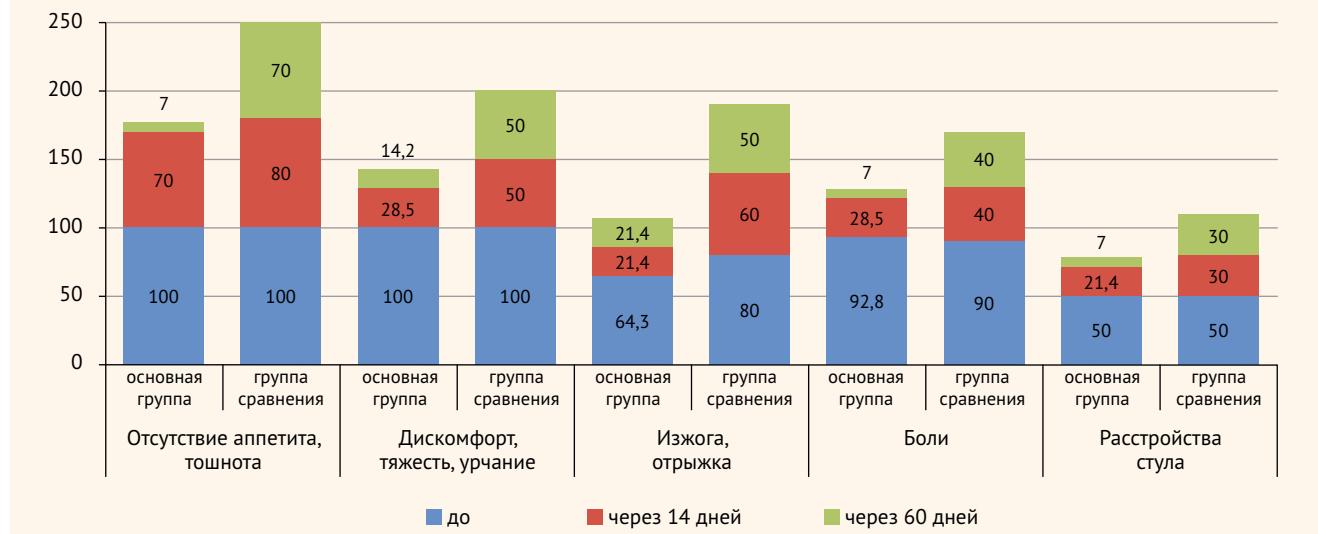
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ранее проведенных исследованиях [24] было показано, что до начала исследования выявлялись жалобы на отсутствие аппетита, урчание и дискомфортные ощущения в верхней трети живота, чувство тяжести в желудке у всех пациентов обеих обследованных групп; изжогу выявили у 64% обследованных основной группы, в группе сравнения – у 80%; отрыжку – у 86% обследованных основной группы, в группе сравнения – у 100%; тошноту – у 79% пациентов в основной группе и у 70% пациентов группы сравнения; метеоризм – у 93% обследованных основной группы, в группе сравнения – у 100%; расстройства стула (запоры или диарея) у половины исследованных обеих групп; спастические боли в эпигастральной области разной интенсивности – у 93% обследованных основной группы и у 90% в контрольной группе (рис. 1).

Через 14 дней после начала использования специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания среди обследованных основной группы жалобы на отсутствие аппетита уменьшились, также отмечалось снижение дискомфортных ощущений в верхней трети живота, чувства тяжести и тошноты, тогда как указанные симптомы незначительно изменились у лиц группы сравнения. Через 60 дней приема специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания 100% пациентов отметили положительную динамику в виде отсутствия изжоги, отрыжки, тошноты, болей в правом подреберье и эпигастральной области, урчания в животе. У всех пациентов нормализовались

Рисунок 1. Динамика жалоб у обследованных лиц до и после использования специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания [24]

Figure 1. Changes in complaints of the examined persons before and after use of specialty products of dietary therapeutic and prophylactic nutrition [24]



аппетит и стул. Также положительная динамика отмечалась и в группе сравнения, однако в основной группе наличие жалоб было меньше (рис. 1).

Пациенты всех подгрупп основной группы отметили улучшение качества жизни после проведенного курса профилактического питания. Особенно отмечали улучшение качества жизни пациенты, получавшие терапию по поводу лечения обострения язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*. Пациенты, получавшие эрадикационную терапию, отметили отсутствие побочных эффектов от приема базовой терапии и быстрое восстановление общего состояния.

Также пациенты отмечали отсутствие необходимости в приеме антацидных и альгинатных препаратов и снижение потребности в приеме ферментных препаратов для снятия чувства тяжести в области желудка. Таким образом, специализированные продукты можно включать в назначенные схемы лечения, даже при длительном приеме они не вызывают явлений непереносимости, побочных эффектов и аллергических реакций. При этом специализированные продукты значительно улучшают качество жизни, снижают частоту жалоб и могут быть рекомендованы для нутрициологической профилактики и реабилитации при заболеваниях ЖКТ.

Результаты исследований общего анализа крови показали выраженное достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение концентрации СРБ и СОЭ, а также уровней лейкоцитов и нейтрофилов у лиц всех подгрупп основной группы через 60 дней применения специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания, что свидетельствует о снижении воспалительного процесса и усилении процессов reparации (рис. 2), при этом в группе сравнения изменения этих показателей не имели статистической достоверности.

Проведенные исследования состояния некоторых биохимических показателей у больных с заболеваниями ЖКТ до и после приема специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания показали уменьшение выраженности биохимических изменений, характеризующих воспалительную реакцию. Так, отмечено статистически значимое снижение уровня  $\alpha$ 1-глобулина на фоне роста альбумина при отсутствии аналогичных изменений в группе сравнения.

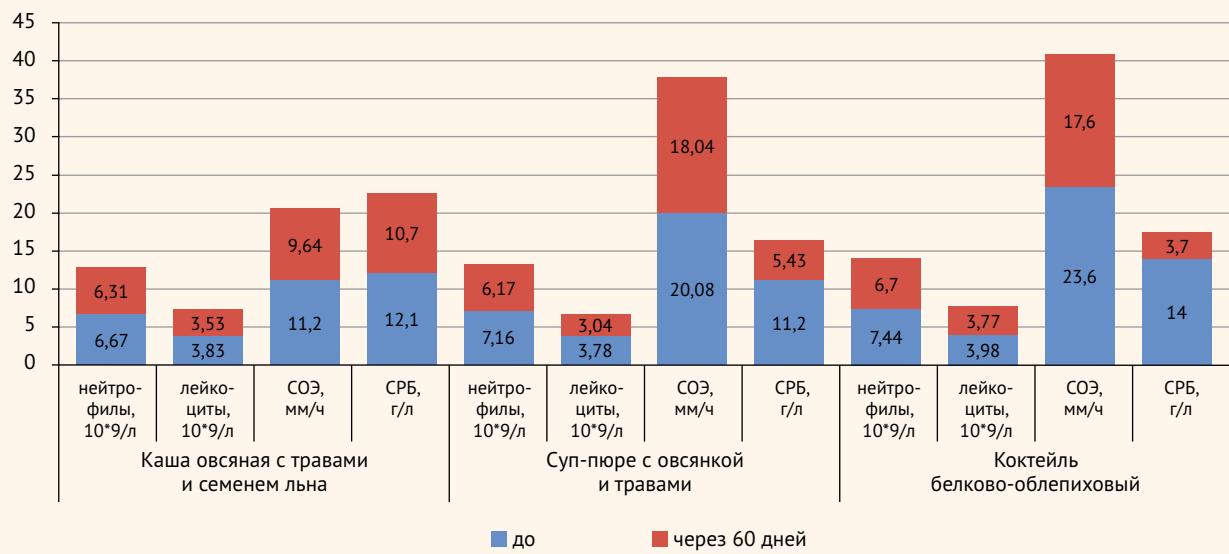
Полученные данные позволяют рекомендовать включение специализированных продуктов в нутрициологическую профилактику и реабилитацию при заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся воспалительными реакциями.

Таким образом, результаты литературных данных и клинических исследований подтверждают, что специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания с добавлением лекарственных и пищевых растений являются важнейшим источником биологически активных веществ (полифенолов, флавоноидов, полисахаридов и др.) с клинически доказанной эффективностью, которые оказывают выраженный профилактический и лечебный эффекты при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori* [25]. Суппюре овощной с травами и овсянкой, каша овсяная с травами и семенем льна, коктейль белково-облепиховый (ООО «ЛЕОВИТ нутрио»), содержащие в своем составе фенольные соединения, полисахариды, слизи и другие биологически активные вещества:

- обладают благоприятными органолептическими свойствами, не вызывают явлений непереносимости и аллергических реакций даже при длительном применении;
- способствуют уменьшению и устранению болевых ощущений, воспалительного процесса, ускоряют заживление эрозий и рубцевание язв;

Рисунок 2. Динамика изменений показателей ОАК, СРБ и СОЭ до и после применения специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания

Figure 2. Level-time pattern of OAC, CRP and ESR before and after use of specialty products of dietary therapeutic and preventive nutrition



- способствуют уменьшению и устраниению таких симптомов, как спазмы желудка и кишечника, тяжесть в эпигастральной области, боли в правом подреберье, тошнота, метеоризм, изжога, отрыжка, расстройства стула (запоры или диарея);
- способствуют восполнению дефицита биологически активных веществ, в т. ч. витаминов, цинка, пищевых волокон;
- оказывают противовоспалительное, анальгезирующее, спазмолитическое действия, защищают слизистую ЖКТ от повреждения, что способствует ее эпителизации.

#### Рекомендации к применению диетических продуктов

- Диетические продукты рекомендованы к применению:
- у лиц, страдающих заболеваниями ЖКТ (хроническими заболеваниями ЖКТ, при функциональных расстройствах ЖКТ) в период лечения и долечивания болезней ЖКТ, для профилактики обострений и продления ремиссии, для купирования голодных болей, в стадии ремиссий или стабилизации патологического процесса;
- у здоровых лиц, проживающих в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой или подвергающихся воздействию хронического стресса, а также при наличии вредных привычек и несоблюдении принципов оптимального питания, для профилактики риска развития заболеваний ЖКТ;
- у лиц с состояниями, сопровождающимися повышенными уровнями глюкозы и холестерина в крови.

#### Преимущества специализированных продуктов на растительной основе

Преимуществами специализированных продуктов на растительной основе являются возможность длительного использования без существенных побочных эффектов, совместимость со многими лекарственными препаратами и между собой.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинически выраженный эффект наступает через 14 дней от начала приема специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», «Каша овсяная с травами и семенем льна», «Коктейль белково-облепиховый», причем можно употреблять как один прием пищи, так и как суточный рацион питания. При этом весь ассортимент можно употреблять, руководствуясь личными предпочтениями. Составы диетических продуктов разработаны таким образом, что они имеют преимущественные эффекты. Так, суп-пюре способствует снижению воспалительного процесса за счет противомикробного действия, каша – уменьшению болевого синдрома за счет большого количества слизи и дубильных веществ, коктейль – эпителизации поврежденных слизистых оболочек, «Гастробин Форте» сочетает все полезные свойства разработанных специализированных продуктов в удобной для приема форме.

При этом ЖКТ лучше других систем организма откликается на фитотерапевтическое лечение. Это вполне закономерно, так как многие лечебные свойства растений и других природных продуктов (ранозаживляющие, эпителизирующие, кровоостанавливающие, противомикробные, антиоксидантные и др.) наиболее полно себя проявляют при местном применении, непосредственно воздействуя на слизистую оболочку ЖКТ.

Кроме того, исследованные продукты расфасованы в порционную индивидуальную упаковку, их удобно применять как в питании организованных коллективов (на пищеблоках лечебно-профилактических учреждений, учреждениях социального обслуживания граждан и предприятиях общественного питания, при организации пита-

ния экскурсионных групп и т. д.) так и для индивидуального питания.

Для приготовления готового блюда не требуется наличия сложного кухонного инвентаря, *приготовление занимает несколько минут*, ими с легкостью можно заменить традиционные неспециализированные блюда (супы, каши) и напитки и обогатить свой рацион биологически активными веществами с противовоспалительной и регенерирующей активностью. Готовое блюдо имеет стабильный химический состав, что упрощает подсчет суточной калорийности рациона и содержание основных макро- и микронутриентов, что позволяет упростить работу диетсестры или оценить и скорректировать индивидуальный план питания.

В заключение необходимо подчеркнуть, что все компоненты специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», «Каша овсяная с травами и семенем льна», «Коктейль белково-облепиховый» соответствуют современным санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям, проходят тщательный контроль на всех этапах транспортировки, производства и расфасовки, имеют все необходимые сертификаты, подтверждающие их *безвредность и безопасность*. 

Поступила / Received 16.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 01.09.2021

Принята в печать / Accepted 02.09.2021

### Список литературы

- Пилат Т.Л., Радыш И.В., Суровцев В.В., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А. Диетическая коррекция нарушений пищеварения и функций ЖКТ после длительной самоизоляции и карантина, а также пациентов с SARS-CoV-2 в периоде реабилитации. *Медицинский совет*. 2020;(15):146–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-146-152>.
- Ивашкин В.Т., Шевченко В.П. *Питание при болезнях органов пищеварения*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 351 с.
- Алексеев О.П., Пикулев Д.В. *Недостаточность питания в клинике внутренних болезней*. Н. Новгород: НГМА; 2008. 104 с.
- Барановский А.Б., Назаренко Л.И., Райхельсон К.Л. *Пищевая непереносимость*. СПб.: Диалект; 2006. 133 с.
- Циммерман Я.С. *Клиническая гастроэнтерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 413 с.
- Кешав С. *Наглядная гастроэнтерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 135 с.
- Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. (ред.). *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 652 с.
- Куркина А.В., Галымова В.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В. Возможности фитотерапии при заболеваниях системы пищеварения. *Фармация и фармакология*. 2016;4(2):26–40. [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-26-40](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-26-40).
- Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В. *Фармакотерапия с основами фитотерапии*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003. 592 с.
- Xu D., Hu M.J., Wang Y.Q., Cui Y.L. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019;24(6):1123. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>.
- Formica J.V., Regelson W. Review of the Biology of Quercetin and Related Bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*. 1995;33(12):1061–1080. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(95\)00077-1](https://doi.org/10.1016/0278-6915(95)00077-1).
- Kahraman A., Erkasap N., Köken T., Serteser M., Aktepe F., Erkasap S. The Antioxidative and Antihistaminic Properties of Quercetin in Ethanol-Induced Gastric Lesions. *Toxicology*. 2003;183(1–3):133–142. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00514-0](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00514-0).
- Lengsfeld C., Titgemeyer F., Faller G., Hensel A. Glycosylated Compounds from Okra Inhibit Adhesion of *Helicobacter pylori* to Human Gastric Mucosa. *J Agric Food Chem*. 2004;52(6):1495–1503. <https://doi.org/10.1021/jf030666n>.
- Atherton J.C. The Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Induced Gastro-Duodenal Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:63–96. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100125>.
- Wittschier N., Faller G., Hensel A. An extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) Inhibits *in situ* Adhesion of *Helicobacter pylori* to Human Stomach.
- Phytomedicine. 2007;14(4):285–288. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.008>.
- Rocha Lapa da F., Freitas C.S., Baggio C.H., Missau F.C., Pizzolatti M.G., Santos A.R., Marques M.C. Gastroprotective Activity of the Hydroalcoholic Extract Obtained from *Polygala paniculata* L. in Rats. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(10):1413–1419. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.10.0012>.
- Tan P.V., Nyasse B., Dimo T., Mezui C. Gastric Cytoprotective Anti-Ulcer Effects of the Leaf Methanol Extract of *Ocimum suave* (Lamiaceae) in Rats. *J Ethnopharmacol*. 2002;82(2–3):69–74. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(02\)00142-3](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00142-3).
- Matsubara S., Shibata H., Ishikawa F., Yokokura T., Takahashi M., Sugimura T., Wakabayashi K. Suppression of *Helicobacter pylori*-Induced Gastritis by Green Tea Extract in Mongolian Gerbils. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;310(3):715–719. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.09.066>.
- Castillo-Juárez I., González V., Jaime-Aguilar H., Martínez G., Linares E., Bye R., Romero I. Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Plants Used in Mexican Traditional Medicine for Gastrointestinal Disorders. *J Ethnopharmacol*. 2009;122(2):402–405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.021>.
- Evans D.J.Jr., Evans D.G. *Helicobacter pylori* Adhesins: Review and Perspectives. *Helicobacter*. 2000;5(4):183–195. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2000.00029.x>.
- Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>.
- Stoicov C., Saffari R., Houghton J. Green Tea Inhibits *Helicobacter* Growth *in vivo* and *in vitro*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(5):473–478. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.10.032>.
- Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Коростелева М.М., Бессонов В.В. и др. Эффективность специализированной диетотерапии у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Терапия*. 2020;(1):141–149. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.1.141-149>.
- Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В. и др. Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(4):107–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-107-113>.
- Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А. Специализированные диетические продукты как средство повышения эффективности фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний. *Терапия*. 2020;(6):212–218. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.212-218>.

### References

- Pilat T.L., Radish I.V., Surovtsev V.V., Korosteleva M.M., Khanferyan R.A. Dietary Management of Digestive and Gastrointestinal Disorders after Long-Term Self-Isolation and Lockdown as Well as Patients with SARS-CoV-2 During the Rehabilitation Period. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-146-152>.
- Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. *Nutrition for Diseases of the Digestive System*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 351 p. (In Russ.).
- Alekseev O.P., Pikulev D.V. *Malnutrition in the Clinic of Internal Diseases*. Nizhniy Novgorod: NGMA; 2008. 104 p. (In Russ.).
- Baranovskiy A.B., Nazarenko L.I., Raikhelson K.L. *Food Intolerance*. St Petersburg: Dialect; 2006. 133 p. (In Russ.).
- Tsimmerman Ya.S. *Clinical Gastroenterology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 413 p. (In Russ.).
- Keshav S. *Visual Gastroenterology*. M.: GEOTAR-Media; 2005. 135 p. (In Russ.).
- Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. (eds.). *Nutrition and Clinical Dietetics: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 652 p. (In Russ.).
- Kurkina A.V., Galyamova V.R., Kurkin V.A., Avdeeva E.V. Possibilities of Phytotherapy at Digestive System Diseases. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2016;4(2):26–40. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-26-40](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-26-40).
- Lesiovskaya E.E., Pastushenkov L.V. *Pharmacotherapy with the Basics of Herbal Medicine*. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2003. 592 p. (In Russ.).
- Xu D., Hu M.J., Wang Y.Q., Cui Y.L. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019;24(6):1123. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>.
- Formica J.V., Regelson W. Review of the Biology of Quercetin and Related Bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*. 1995;33(12):1061–1080. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(95\)00077-1](https://doi.org/10.1016/0278-6915(95)00077-1).

12. Kahraman A, Erkasap N, Köken T, Serteser M, Aktepe F, Erkasap S. The Antioxidative and Antihistaminic Properties of Quercetin in Ethanol-Induced Gastric Lesions. *Toxicology*. 2003;183(1-3):133-142. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00514-0](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00514-0).
13. Lengsfeld C, Titgemeyer F, Faller G, Hensel A. Glycosylated Compounds from Okra Inhibit Adhesion of *Helicobacter pylori* to Human Gastric Mucosa. *J Agric Food Chem*. 2004;52(6):1495-1503. <https://doi.org/10.1021/jf030666n>.
14. Atherton J.C. The Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Induced Gastro-Duodenal Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:63-96. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100125>.
15. Wittschier N, Faller G, Hensel A. An extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) Inhibits *in situ* Adhesion of *Helicobacter pylori* to Human Stomach. *Phytomedicine*. 2007;14(4):285-288. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.008>.
16. Rocha Lapa da F, Freitas C.S., Baggio C.H., Missau F.C., Pizzolatti M.G., Santos A.R., Marques M.C. Gastroprotective Activity of the Hydroalcoholic Extract Obtained from *Polygala paniculata* L. in Rats. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(10):1413-1419. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.10.0012>.
17. Tan P.V., Nyasse B., Dimo T., Mezui C. Gastric Cytoprotective Anti-Ulcer Effects of the Leaf Methanol Extract of *Ocimum suave* (Lamiaceae) in Rats. *J Ethnopharmacol*. 2002;82(2-3):69-74. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(02\)00142-3](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00142-3).
18. Matsubara S, Shibata H, Ishikawa F, Yokokura T, Takahashi M, Sugimura T, Wakabayashi K. Suppression of *Helicobacter pylori*-Induced Gastritis by Green Tea Extract in Mongolian Gerbils. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;310(3):715-719. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.09.066>.
19. Castillo-Juárez I, González V, Jaime-Aguilar H, Martínez G, Linares E, Bye R., Romero I. Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Plants Used in Mexican Traditional Medicine for Gastrointestinal Disorders. *J Ethnopharmacol*. 2009;122(2):402-405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.021>.
20. Evans D.J. Jr, Evans D.G. *Helicobacter pylori* Adhesins: Review and Perspectives. *Helicobacter*. 2000;5(4):183-195. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2000.00029.x>.
21. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>.
22. Stoicov C, Saffari R, Houghton J. Green Tea Inhibits Helicobacter Growth *in vivo* and *in vitro*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(5):473-478. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.10.052>.
23. Pilat T.L., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Korosteleva M.M., Bessonov V.V. et al. The Effectiveness of Specialized Diet Therapy in Patients with Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Terapiya = Therapy*. 2020;(1):141-149. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.1.141-149>.
24. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Bessonov V.V. et al. Experience of Application of Specialized Food Product of Dietary Therapeutic and Dietary Preventive Nutrition in Case of Inflammatory Diseases of Gastrointestinal Tract. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(4):107-113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-107-113>.
25. Pilat T.L., Khanferian R.A. Specialized Dietary Preventive and Therapeutic Products as a Means of Increasing the Efficiency of Gastrointestinal Diseases Pharmacotherapy. *Terapiya = Therapy*. 2020;(6):212-218. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.212-218>.

### Информация об авторах:

**Пилат Татьяна Львовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; [tpilat@leovit.ru](mailto:tpilat@leovit.ru)

**Кузьмина Людмила Павловна**, д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; профессор кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>; [lpkuzmina@mail.ru](mailto:lpkuzmina@mail.ru)

**Безрукавникова Людмила Михайловна**, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; <https://orcid.org/0000-0002-0430-4154>; [bezrukavnikovalm@mail.ru](mailto:bezrukavnikovalm@mail.ru)

**Коляскина Мария Михайловна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; преподаватель кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5356-1598>; [koliaskina.mm@irioh.ru](mailto:koliaskina.mm@irioh.ru)

**Коростелева Маргарита Михайловна**, к.м.н., доцент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; старший научный сотрудник лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устинский проезд, д. 2/14; <https://orcid.org/0000-0002-2279-648X>; [korostel@bk.ru](mailto:korostel@bk.ru)

**Исматуллаева Светлана Сергеевна**, ассистент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>; [morgunova85ss@gmail.com](mailto:morgunova85ss@gmail.com)

**Ханферьян Роман Авакович**, д.м.н., профессор Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>; [khanfer1949@gmail.com](mailto:khanfer1949@gmail.com)

### Information about the authors:

**Tatiana L. Pilat**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonnny Prospect, Moscow, 105275, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; [tpilat@leovit.ru](mailto:tpilat@leovit.ru)

**Lyudmila P. Kuzmina**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Deputy Director for Research, Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonnny Prospect, Moscow, 105275, Russia; Professor of the Department of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>; [lpkuzmina@mail.ru](mailto:lpkuzmina@mail.ru)

**Lyudmila M. Bezrukavnikova**, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Biomedical Research, Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonnny Prospect, Moscow, 105275, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0430-4154>; [bezrukavnikovalm@mail.ru](mailto:bezrukavnikovalm@mail.ru)

**Mariya M. Kolyaskina**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Biomedical Research, Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonnny Prospect, Moscow, 105275, Russia; Lecturer at the Department of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5356-1598>; [koliaskina.mm@irioh.ru](mailto:koliaskina.mm@irioh.ru)

**Margarita M. Korosteleva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Senior Researcher, Laboratory of Sports Anthropology and Nutritionology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2279-648X>; [korostel@bk.ru](mailto:korostel@bk.ru)

**Svetlana S. Ismatullaeva**, Assistant of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>; [morgunova85ss@gmail.com](mailto:morgunova85ss@gmail.com)

**Roman A. Khanferyan**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>; [khanfer1949@gmail.com](mailto:khanfer1949@gmail.com)