

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



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 7

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:  
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

### Главный редактор:

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

### Редакция:

**Ответственный за выпуск:** Ксения Кириллова

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

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

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

### Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева  
podpiska@remedium.ru

**Автор обложки:** Владимир Цеслер©

### Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,  
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10  
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 Пресса 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 содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,  
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 29 апреля 2022 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

**Год основания журнала:** 2007

**Периодичность:** 23 выпуска 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:**



### Перечень тематических выпусков журнала

|     |   |            |
|-----|---|------------|
| №1  | «Педиатрия»<br><i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>   | 28.02.2022 |
| №2  | «Неврология/ревматология»<br><i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>   | 28.02.2022 |
| №3  | «Дерматология/косметология»<br><i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>   | 28.02.2022 |
| №4  | «Пульмонология»<br><i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>  | 31.03.2022 |
| №5  | «Гинекология»<br><i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>  | 31.03.2022 |
| №6  | «Терапия»<br><i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>   | 31.03.2022 |
| №7  | «Гастроэнтерология»<br><i>гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>   | 30.04.2022 |
| №8  | «Оториноларингология»<br><i>гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>   | 30.04.2022 |
| №9  | «Онкология/онкогематология»<br><i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина</i> | 30.04.2022 |
| №10 | «Эндокринология»<br><i>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>   | 31.05.2022 |
| №11 | «Неврология/ревматология»<br><i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>   | 30.06.2022 |
| №12 | «Педиатрия»<br><i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>   | 30.06.2022 |
| №13 | «Дерматология/косметология»<br><i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>   | 31.07.2022 |
| №14 | «Поликлиника»<br><i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>   | 31.07.2022 |
| №15 | «Гастроэнтерология»<br><i>гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>  | 30.09.2022 |
| №16 | «Гинекология»<br><i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>  | 30.09.2022 |
| №17 | «Кардиология»<br><i>гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>  | 30.09.2022 |
| №18 | «Пульмонология»<br><i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>  | 30.09.2022 |
| №19 | «Педиатрия»<br><i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>   | 31.10.2022 |
| №20 | «Оториноларингология»<br><i>гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>  | 31.10.2022 |
| №21 | «Неврология/ревматология»<br><i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>   | 31.10.2022 |
| №22 | «Онкология»<br><i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина</i>                 | 30.11.2022 |
| №23 | «Поликлиника»<br><i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>   | 30.12.2022 |



**Founder and publisher:**  
REMIUM 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,  
Nataliya Marchenko, Irina Filippova,  
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Mariya Balitskaya, Sergey Palilov,  
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:**

Marina Tkacheva,  
podpiska@remedium.ru

**Cover Author:** Vladimir Tsesler©

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

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

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

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

**Website of REMEDIUM GROUP LLC:**

<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.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office. 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 PK "Fontegrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on April 29, 2022.

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: 23 issues per year**

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

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

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

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

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



**List of thematic issues of the journal**

|     |  |                   |
|-----|--|-------------------|
| №1  | Pediatrics<br><i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>   | 28.02.2022        |
| №2  | Neurology/Rheumatology<br><i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>   | 28.02.2022        |
| №3  | Dermatology/Cosmetology<br><i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>   | 28.02.2022        |
| №4  | Pulmonology<br><i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>  | 31.03.2022        |
| №5  | Obstetrics and Gynecology<br><i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>   | 31.03.2022        |
| №6  | Therapy<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>  | 31.03.2022        |
| №7  | <b>Gastroenterology</b><br><i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>  | <b>30.04.2022</b> |
| №8  | Otorhinolaryngology<br><i>Issue chief editor Valery M. Svistushkin</i>   | 30.04.2022        |
| №9  | Oncology/Oncohematology<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i><br>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology | 30.04.2022        |
| №10 | Endocrinology<br><i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>  | 31.05.2022        |
| №11 | Neurology/Rheumatology<br><i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>   | 30.06.2022        |
| №12 | Pediatrics<br><i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>   | 30.06.2022        |
| №13 | Dermatology/Cosmetology<br><i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>   | 31.07.2022        |
| №14 | Polyclinic<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>   | 31.07.2022        |
| №15 | Gastroenterology<br><i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>  | 30.09.2022        |
| №16 | Obstetrics and Gynecology<br><i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>   | 30.09.2022        |
| №17 | Cardiology<br><i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>  | 30.09.2022        |
| №18 | Pulmonology<br><i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>  | 30.09.2022        |
| №19 | Pediatrics<br><i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>   | 31.10.2022        |
| №20 | Otorhinolaryngology<br><i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>  | 31.10.2022        |
| №21 | Neurology/Rheumatology<br><i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>   | 31.10.2022        |
| №22 | Oncology<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i><br>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology                | 30.11.2022        |
| №23 | Polyclinic<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>   | 30.12.2022        |

## Главный редактор журнала:

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

## Главный редактор номера:

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

## Редакционный совет:

**Авдеев С.Н.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

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

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

**Андреев Д.Н.**, к.м.н., доцент, 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. Владимирского (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*)

**Вербовой А.Ф.**, эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

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

**Валкова 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*)

**Гнусавев 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; Республиканский 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 (Sanja Kolacek, Kolaček, Sanja)**, больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

**Корунская 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. Свержеского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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*)

**Свечникова Е.В.**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

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

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

**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:

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

### Editorial Review Board:

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

**L.I. Alexeeva**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (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.), Associate Professor, 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. Vladimirsky (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 Vandennplas**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**A.F. Verbovoy**, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

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

**A.A. Vyalkova**, 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*)

**S.F. Gnusaev**, 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. Kolaček (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., Prof., Sverzhivskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

**A.M. Mkrtymian**, 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*)

**V.V. 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*)

**E.V. Svechnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenerology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

**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. Sushkou**, 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. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

**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

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

### Функциональные заболевания органов ЖКТ

|  |   |
|--|---|
| Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г.<br>Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: механизмы развития и принципы мультитаргетной терапии ..... | 8 |
|--|---|

### Заболевания пищевода и желудка

|   |    |
|---|----|
| Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсянян М.А., Баркалова Е.В.<br>Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения.....  | 16 |
| Цуканов В.В., Черепнин М.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Масленникова Н.А., Павлова Н.В.<br>Эффективность рабепразола (Разо®) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA ..... | 28 |
| Горбань В.В., Матвеева Э.В., Горбань Е.В.<br>Клинико-сонографические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и коморбидной гастроинтестинальной патологии .....  | 36 |
| Сюняева Л.А., Шульпекова Н.В., Лапина Т.Л.<br>Диспепсия: терминология, причины и факторы риска, тактика ведения пациентов .....   | 44 |

### Заболевания билиарной системы и печени

|   |     |
|---|-----|
| Осадчук А.М., Фадеева Н.А., Лоранская И.Д.<br>Тактика ведения пациента с неалкогольной жировой болезнью печени, протекающей на фоне полиорганной патологии<br>пищеварительного тракта: клиническое наблюдение .....   | 52  |
| Саркарова М.Р., Маевская М.В.<br>Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов<br>с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени .....  | 60  |
| Дичева Д.Т., Андреев Д.Н.<br>Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота – кишечник – печень» .....   | 69  |
| Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю.<br>Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени .....   | 76  |
| Пахомова И.Г., Варламова Н.Н.<br>Особенности ведения пациентов с желчнокаменной болезнью: клинический пример .....  | 84  |
| Николенко В.Н., Ризаева Н.А., Болотская А.А., Булыгин К.В.<br>Пептид на основе VDAC1: перспективы использования в лечении патологий печени и поджелудочной железы .....   | 92  |
| Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г.<br>Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным<br>гепатитом С первого и третьего генотипов ..... | 98  |
| Гарбузенко Д.В.<br>Принципы диагностики и лечения алкоголь-индуцированного фиброза печени .....   | 104 |

### Заболевания кишечника

|   |     |
|---|-----|
| Макарчук П.А., Ломакина Е.Ю., Белоусова Е.А., Дуброва С.Э.<br>Реальная клиническая практика лечения осложненной болезни Крона устекинумабом. Демонстрация клинического случая ..... | 116 |
| Костюченко Л.Н., Леонтьев А.В., Костюченко М.В., Лычкова А.Э., Васина Т.А., Пузин М.Н.<br>Инновационные технологии в лечении синдрома короткой кишки .....                          | 124 |
| Трухан Д.И.<br>Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков .....  | 132 |

## Content

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

### Functional gastrointestinal diseases

|  |   |
|--|---|
| Maev I.V., Andreev D.V., Zaborovsky A.V., Lobanova E.G.<br>Functional gastrointestinal diseases: mechanisms of development and principles of multitarget therapy ..... | 8 |
|--|---|

### Diseases of the esophagus and stomach

|   |    |
|---|----|
| Maev I.V., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Barkalova E.V.<br>Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation .....  | 16 |
| Tsukanov V.V., Cherepnin M.A., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L., Kasparov E.V., Maslennikova N.A., Pavlova N.V.<br>Efficacy of rabeprazole (Razo®) in the treatment of various clinical variants of GERD: results from the GERBERA study ..... | 28 |
| Gorban V.V., Matveeva E.V., Gorban E.V.<br>Clinical and sonographic parallels of gastroesophageal reflux disease and comorbid gastrointestinal pathology .....  | 36 |
| Syunyaeva L.A., Shulpekova N.V., Lapina T.L.<br>Dyspepsia: terminology, causes and risk factors, patient management .....   | 44 |

### Liver diseases

|  |     |
|--|-----|
| Osadchuk A.M., Fadeeva N.A., Loranskaya I.D.<br>Tactics of managing a patient with fatty liver disease coursing in the background of a polyorgan digestive tract: clinical observation .....   | 52  |
| Sarkarova M.R., Maevskaya M.V.<br>Prognostic and diagnostic value of the ratio of neutrophils to lymphocytes of patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver .....   | 60  |
| Dicheva D.T., Andreev D.N.<br>Pathogenetic and clinical significance of the gut-liver microbiota axis .....  | 69  |
| Ikonnikova K.A., Eroshchenko N.N., Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Yu.<br>Debating capabilities of biochemical markers of liver function in patients with alcoholic liver cirrhosis .....  | 76  |
| Pakhomova I.G., Varlamova N.N.<br>Aspects of management of patients with cholelithiasis: clinical example .....  | 84  |
| Nikolenko V.N., Rizaeva N.A., Bolotskaia A.A., Bulygin K.V.<br>VDAC1-based peptide as potential treatment for pathologies of the liver and pancreas .....  | 92  |
| Cherepnin M.A., Tsukanov V.V., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L., Borisov A.G.<br>Comparison of clinical and laboratory characteristics and frequency of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C of the first and third genotypes ..... | 98  |
| Garbuzenko D.V.<br>Principles of diagnosis and treatment of alcohol-induced liver fibrosis .....   | 104 |

### Bowel disease

|  |     |
|--|-----|
| Makarchuk P.A., Lomakina E.Yu., Belousova E.A., Dubrova S.E.<br>Real clinical practice of complicated Crohn's disease treatment with ustekinumab: clinical case presentation ..... | 116 |
| Kostyuchenko L.N., Leontiev A.V., Kostyuchenko M.V., Lychkova A.E., Vasina T.A., Puzin M.N.<br>Innovative technologies in the treatment of short bowel syndrome .....              | 124 |
| Trukhan D.I.<br>Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics .....   | 132 |

# Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: механизмы развития и принципы мультитаргетной терапии

**И.В. Маев**, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)

**Д.Н. Андреев** , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru)

**А.В. Заборовский**, <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>, [azabor@mail.ru](mailto:azabor@mail.ru)

**Е.Г. Лобанова**, <https://orcid.org/0000-0002-5815-2942>, [e.g.lobanova@mail.ru](mailto:e.g.lobanova@mail.ru)

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

## Резюме

В настоящий момент в структуре функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) одними из наиболее распространенных нозологических единиц у взрослых являются функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК). Важной проблемой лечения данных заболеваний на современном этапе развития медицины является низкая эффективность монотаргетных препаратов, что детерминируется многокомпонентностью патогенеза. Действительно, доступные на сегодняшний день методы медикаментозного лечения ФД и СРК обладают субоптимальной эффективностью, что иллюстрируется последними метаанализами, демонстрирующими высокие показатели NNT (среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода). Помимо этого, частый перекрест («overlap») этих заболеваний вынуждает клинициста назначать несколько разнонаправленных по фармакологическому действию лекарственных препаратов больному, что неизбежно ведет к снижению комплаентности. Оптимальной стратегией ведения пациентов с ФД и СРК является тактика применения мультитаргетных препаратов, действующих на несколько звеньев патогенеза рассматриваемых патологий и обладающих существенной доказательной базой в рамках эффективности и безопасности использования. Вышеназванными характеристиками обладает препарат STW 5 (Иберогаст®), включенный в клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению пациентов с ФД, опубликованные в 2017 г., а также в клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации в коллаборации с Ассоциацией колопроктологов России по диагностике и лечению СРК, изданные в 2021 г. Клиническая эффективность Иберогаста в рамках лечения ФД и СРК была продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований, результаты которых свидетельствовали о высокой эффективности препарата и его хорошей переносимости.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, функциональные заболевания, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, мультитаргетная терапия, STW 5

**Для цитирования:** Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: механизмы развития и принципы мультитаргетной терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(7):8–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-8-14>.

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

## Functional gastrointestinal diseases: mechanisms of development and principles of multitarget therapy

**Igor V. Maev**, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)

**Dmitry N. Andreev** , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru)

**Andrew V. Zaborovsky**, <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>, [azabor@mail.ru](mailto:azabor@mail.ru)

**Elena G. Lobanova**, <https://orcid.org/0000-0002-5815-2942>, [e.g.lobanova@mail.ru](mailto:e.g.lobanova@mail.ru)

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

## Abstract

Currently, functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) are among the most common nosological units in the structure of functional gastrointestinal diseases in adults. An important problem of treatment of these diseases at the current stage of medicine is low efficiency of monotarget drugs, which is determined by multicomponent pathogenesis. Indeed, the currently available methods of drug treatment of FD and IBS have suboptimal efficacy, as illustrated by recent meta-analyses demonstrating high rates of NNT (the average number of patients who need to be treated to achieve a certain favorable outcome). In addition, the frequent “overlap” of these diseases forces clinicians to prescribe several drugs with different pharmacological actions to the patient, which inevitably leads to a decrease in compliance. The optimal strategy for managing patients with FD and IBS is the tactics of multitarget drugs that act on several links in the pathogenesis of these pathologies and have a significant evidence base in the effectiveness and safety of use. STW 5 (Iberogast®), included in the clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the diagnosis and treatment of patients with FD, published in 2017, has the above-mentioned

characteristics, as well as the clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association in collaboration with the Russian Association of Coloproctologists on the diagnosis and treatment of IBS, published in 2021. The clinical effectiveness of Iberogast in the treatment of FD and IBS has been demonstrated in a number of randomized trials, the results of which showed high efficacy of the drug and its good tolerability.

**Keywords:** gastrointestinal tract, functional diseases, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, multitarget therapy, STW 5

**For citation:** Maev I.V., Andreev D.V., Zaborovsky A.V., Lobanova E.G. Functional gastrointestinal diseases: mechanisms of development and principles of multitarget therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(7):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-8-14>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

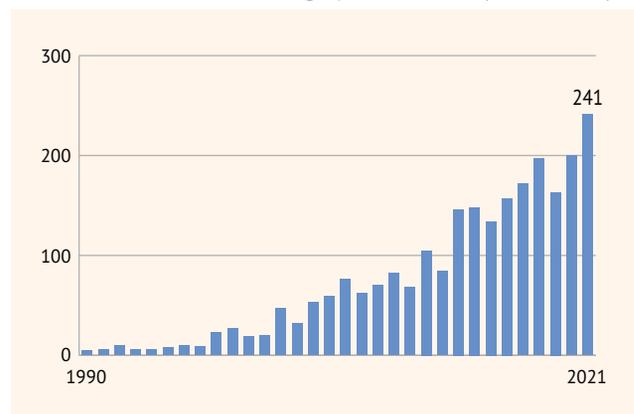
Высокая распространенность функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) в общемировой популяции, преимущественное поражение лиц работоспособного возраста, а также значимое снижение качества жизни больных обуславливает медико-социальную значимость этой группы расстройств [1–3]. На настоящий момент ФЗ ЖКТ являются одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах мира [1]. Вместе с тем, несмотря на то что ФЗ ЖКТ уже полноценно вошли в нашу повседневную клиническую практику, данную группу заболеваний можно охарактеризовать как относительно новую, появившуюся в гастроэнтерологии в течение последних нескольких десятилетий. Текущие представления о дефиниции, классификационных принципах и критериях диагностики ФЗ ЖКТ отражены в международных консенсусных документах, известных как Римские критерии, последний пересмотр которых произошел в 2016 г. [3] В соответствии с последней итерацией Римских критериев ФЗ ЖКТ – это группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между ЦНС (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающим деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг–ЖКТ») [2]. Именно в основе этой дефиниции заложены основы наших современных представлений об этиопатогенетическом базисе функциональной патологии ЖКТ [1]. Учитывая тот факт, что в нашем распоряжении достаточно объективные и точные методы оценки и изучения моторики и сенситивности при ФЗ ЖКТ появились относительно недавно, в течение последних лет наблюдается резкое увеличение количества научных публикаций в международных научных медицинских базах данных, посвященных ФЗ ЖКТ (рис. 1). Данная тенденция отражает повышенный интерес к изучению проблемы этой группы заболеваний гастроэнтерологического профиля как в РФ, так и за рубежом.

В настоящий момент в структуре ФЗ ЖКТ одними из наиболее распространенных нозологических единиц у взрослых являются функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК) [4–6]. Стоит отметить, что именно эти ФЗ ЖКТ ассоциированы с абдоминальной болью – значимым фактором, обуславливающим существенное снижение качества жизни пациен-

тов [7]. Согласно последним систематическим обзорам и метаанализам при использовании Римских критериев III пересмотра общемировая распространенность истинной ФД среди взрослого населения составляет около 16%, тогда как СРК – 9,2% [8, 9]. В РФ по данным мультинационального исследования A.D. Sperber et al., опубликованного в 2020 г., которые были получены при использовании интернет-опроса респондентов (n = 2000), частота ФД составляет 10,3% (95% ДИ: 9,0–11,6), а СРК – 5,9% (95% ДИ: 4,8–6,9) [10]. Вместе с тем в клинической практике достаточно часто встречается перекрест («overlap») этих заболеваний [11, 12]. Так, согласно наиболее релевантному метаанализу, обобщившему результаты 19 исследований (n = 18 173), распространенность СРК у пациентов с ФД составила 37% (ДИ 30–45%) [13]. Недавний метаанализ, который оценивал только исследования с применением критериев Рим-IV, показал, что обобщенная распространенность СРК у пациентов с ФД составила 41,511% (95% ДИ: 22,203–62,288) [14]. В целом данные о столь частом сочетании ФД и СРК могут указывать на общие патофизиологические механизмы формирования этих заболеваний. Подтверждением этому являются данные многолетних наблюдений за пациентами с ФД и/или СРК, у которых имела место трансформация симптоматики одного заболевания на другое [15, 16].

● **Рисунок 1.** Ежегодная динамика количества научных работ по проблеме функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (1990–2021 гг.)

● **Figure 1.** Annual dynamics of the number of scientific papers on the problem of functional gastrointestinal diseases in the PubMed/MEDLINE text bibliographic database (1990–2021)



## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

В качестве базовой концепции генеза ФЗ ЖКТ рассматривается каноническая биопсихосоциальная модель, предполагающая мультифакториальность генеза ФЗ ЖКТ (рис. 2) [1, 2, 17]. В детском возрасте генетические, социокультурные и средовые факторы могут оказывать большое влияние на психосоциальное развитие человека, его личностные качества, восприимчивость к стрессам и навыки преодоления трудностей. Эти факторы также во многом определяют предрасположенность к ФЗ ЖКТ, включая нарушения моторики и сенситивности, альтерацию локальных иммунных свойств слизистой оболочки и состава микробиоты [18–20]. Именно в рамках этой модели формирования ФЗ ЖКТ центральное место занимает дисфункция оси «головной мозг–ЖКТ» на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях [1].

В последние годы в рамках генеза ФЗ ЖКТ, в частности ФД и СРК, стала активно обсуждаться повышенная проницаемость слизистых барьеров ЖКТ, которая способствует тому, что факторы агрессии поступают в его слизистую оболочку, вызывая там микровоспалительный ответ, который и является в определенном смысле морфофункциональной основой тех патогенетических нарушений (висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики ЖКТ), которые лежат в основе симптомов этих функциональных патологий [21–24].

При ФД и СРК достаточно давно были изучены специфические нарушения моторики, в частности снижение эвакуаторной функции и нарушение релаксационной аккомодации желудка при ФД, тогда как при СРК – нарушения моторики нижних отделов ЖКТ и изменение кишечного транзита [4, 6]. Однако несмотря на гетерогенность паттерна моторных нарушений, общими патогенетическими компонентами для ФД и СРК являются наличие висцеральной гиперчувствительности, нередкий постинфекционный генез заболевания, а также повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника с формированием патоморфологических признаков микровоспаления (табл. 1) [4, 6, 24–27].

Иницирующим фактором формирования повышенной кишечной проницаемости является компрометация плотных контактов эпителиоцитов слизистой [24]. Экспериментальные и клинические исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что имеется целый ряд факторов негативно влияющих на структурно-функциональную стабильность плотных контактов кишечника [24, 28]. К данным факторам относят качественные и количественные изменения кишечного микробиома (вследствие антибиотикотерапии, диетических факторов и перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита), прием нестероидных противовоспалительных препаратов, психоэмоциональный стресс, злоупотребление алкоголем, а также диету с высоким содержанием жиров или глютенсодержащих продуктов [29–33]. Нарушение структуры плотных контактов ведет к поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой с последующей активацией резидентных иммунокомпетентных клеток, генерацией

● **Рисунок 2.** Биопсихосоциальная модель генеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

● **Figure 2.** Biopsychosocial model of the genesis of functional gastrointestinal diseases



● **Таблица 1.** Концептуальные компоненты этиологии и патогенеза функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

● **Table 1.** Conceptual components of the etiology and pathogenesis of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome

| Компоненты                              | ФД  | СРК   |
|---|---|---|
| Нарушения моторики ЖКТ                  | снижение эвакуаторной функции желудка, нарушение релаксационной аккомодации желудка | нарушения моторики нижних отделов ЖКТ, изменения кишечного транзита (различны при подтипах СРК) |
| Постинфекционный генез                  | да  | да  |
| Повышенная проницаемость слизистой      | двенадцатиперстная кишка  | толстая кишка   |
| Субстрат микровоспаления (инфильтрация) | тучные клетки и эозинофилы  | тучные клетки   |
| Висцеральная гиперчувствительность      | да  | да  |

цитокинов и других провоспалительных биологических активных веществ, ведущих к формированию микровоспаления [22–24, 28]. Сенситизация нервных окончаний, висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики при ФД и СРК – последствия того микровоспалительного процесса, который модулируется эффекторными клетками в соответствующих отделах ЖКТ (рис. 3) [24].

● **Рисунок 3.** Поэтапная роль повышенной кишечной проницаемости в формировании патогенеза функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

● **Figure 3.** Stepwise role of increased intestinal permeability in the formation of the pathogenesis of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome



К настоящему времени в целом ряде исследований у пациентов с ФД и СРК была выявлена альтерация компонентов плотных контактов [24]. При ФД в сравнении со здоровыми лицами характерными изменениями являются снижение экспрессии белка ZO-1, клаудина-1 и окклюдина в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [33, 34]. У больных СРК эквивалентные изменения наблюдаются в биоптатах слизистой ободочной кишки [35–37]. Важно отметить, что в некоторых исследованиях вышеперечисленные нарушения коррелировали не только с выраженностью симптоматики, но и с фактом активации тучных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, которые являются эффекторным звеном иммунного ответа [33, 37]. Активация тучных клеток приводит к их дегрануляции с высвобождением различных биологически активных веществ, включая сериновые протеазы (триптаза, химаза), гистамин и серотонин [24, 38]. Данные факторы путем связи со специфическими рецепторами нервных терминалей ноцицептивных афферентных нейронов приводят к сенситизации с формированием феномена висцеральной гиперчувствительности [24, 39, 40]. Действительно, повышенное количество тучных клеток отмечается в биоптатах двенадцатиперстной кишки у пациентов с ФД и биоптатах толстой кишки у лиц, страдающих СРК [41, 42]. Так, в метаанализе L. Du et al., обобщившем результаты 19 исследова-

● **Таблица 2.** Обобщенные данные наиболее релевантных метаанализов с оценкой показателя NNT при использовании монотаргетных препаратов в рамках лечения функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

● **Table 2.** Summary of the most relevant meta-analyses evaluating NNT with monotarget drugs in the treatment of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome

| Класс препаратов           | NNT |       |
|----------------------------|-----|-------|
|                            | ФД  | СРК   |
| Ингибиторы протонной помпы | 13  | -     |
| Прокинетики                | 7   | -     |
| Антидепрессанты            | 6   | 4,5–5 |
| Спазмолитики               | -   | 7–10  |
| Пищевые волокна            | -   | 10    |
| Рифаксимин                 | -   | 11    |
| Пробиотики                 | -   | 4     |

ний, было продемонстрировано, что у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток (стандартизованная разность средних (СРС): 0,66, 95% ДИ: 0,20–1,13,  $p = 0,005$ ) и эозинофилов (СРС: 0,95, 95% ДИ: 0,66–1,24,  $p < 0,001$ ) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [26]. В свою очередь, в другом метаанализе M. Bashashati et al. было показано, что у пациентов с СРК по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток в ректосигмоидном отделе толстой кишки (СРС: 0,38, 95% ДИ: 0,06–0,71,  $p = 0,02$ ) и в нисходящей ободочной кишке (СРС: 1,69, 95% ДИ: 0,65–2,73,  $p = 0,001$ ) [43].

## ПРИНЦИПЫ МУЛЬТИТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Важной проблемой лечения ФД и СРК на современном этапе развития медицины является низкая эффективность монотаргетных препаратов, что детерминируется многокомпонентностью патогенеза этих ФЗ ЖКТ [44–46]. Действительно, доступные на сегодняшний день методы медикаментозного лечения ФД и СРК обладают субоптимальной эффективностью, что иллюстрируется последними метаанализами, демонстрирующими высокие показатели NNT (среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода) (табл. 2) [41, 42, 47–50]. Помимо этого, частый перекрест («overlap») этих заболеваний вынуждает клинициста назначать несколько разнонаправленных по фармакологическому действию лекарственных препаратов больному, что неизбежно ведет к снижению комплаентности [51].

Таким образом, оптимальной стратегией ведения пациентов с ФД и СРК является тактика применения мультитаргетных препаратов, действующих на несколько звеньев патогенеза рассматриваемых патологий и обладающих существенной доказательной базой в рамках эффективности и безопасности использования. Вышеназванными характеристиками обладает препарат STW 5

(Иберогаст®), включенный в клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению пациентов с ФД, опубликованные в 2017 г., а также в клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации в коллаборации с Ассоциацией колопроктологов России по диагностике и лечению СРК, изданные в 2021 г. [52, 53].

Иберогаст представляет собой комплекс из гидроэтаноловых экстрактов девяти трав: иберийки горькой (*Iberis amara*), дягиля лекарственного (*Angelica archangelica*), ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla*), тмина обыкновенного (*Carum carvi*), расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), Melissa лекарственной (*Melissa officinalis*), мяты перечной (*Mentha piperita*), чистотела майского (*Chelidonium majus*), корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*) [54, 55]. Эффективность препарата в рамках терапии ФД и СРК базируется на комплексном действии экстрактивных веществ, входящих в вышеперечисленные травы [55].

Многочисленные доклинические исследования позволили установить различные механизмы действия Иберогаста, нормализующие сенситивную и моторную функцию желудка и кишечника у пациентов с ФД и СРК [44, 45, 54]. Препарат улучшает эвакуаторную функцию желудка, нормализует его релаксационную аккомодацию, снижает висцеральную гиперчувствительность, снижает секрецию соляной кислоты, оказывает гастропротективный эффект, улучшая желудочное слизеобразование [55–57]. В рамках нормализации моторики кишечника Иберогаст оказывает двойное действие, заключающееся в спазмолитическом эффекте по отношению к ацетилхолин-индуцированным сокращениям миоцитов и тонизирующем эффекте на интактные по отношению к стимулам мышечные структуры [58]. В экспериментальном исследовании была показана способность Иберогаста снижать искусственно индуцированную афферентную импульсацию, играющую роль в формировании феномена висцеральной гиперчувствительности, характерного для ФД и СРК [59].

Клиническая эффективность Иберогаста в рамках лечения ФД и СРК была продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований, результаты которых свидетельствовали о высокой эффективности препарата и его хорошей переносимости [60–62]. Метаанализ 3 рандомизированных контролируемых исследований показал, что Иберогаст достоверно более эффективен по сравне-

нию с плацебо в отношении регрессии беспокоящих гастродуоденальных симптомов у пациентов с ФД (ОШ 0,22, 95% ДИ: 0,11–0,47,  $p = 0,001$ ) [60]. В другом метаанализе, обобщившем результаты 4 контролируемых исследований, оценивающим количественные переменные, отражающие выраженность симптомов диспепсии по балльной шкале, также было показано, что терапия Иберогастом эффективнее плацебо в отношении регресса симптомов ФД [61]. В рамках лечения СРК эффективность Иберогаста была убедительно проиллюстрирована в рандомизированном контролируемом исследовании с периодом наблюдения в 4 недели, где было показано, что Иберогаст на 34% эффективнее плацебо в отношении снижения общей выраженности симптомов СРК и на 36% эффективнее плацебо в отношении снижения выраженности боли в животе [62]. Стоит отметить, что Иберогаст, будучи растительным препаратом, обладает благоприятным профилем безопасности, что выгодно отличает его от большинства других лекарственных средств, используемых для лечения ФД и СРК [63]. В систематическом обзоре, обобщившем результаты 12 клинических исследований с применением Иберогаста (более 50 000 пациентов), было продемонстрировано, что частота побочных явлений крайне низка и составляет 0,04% [64].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно резолюции Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации «Как улучшить результаты лечения больных с ФД и СРК», опубликованной в 2016 г., при определении лечебной тактики предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим многоцелевым (мультиадресным) эффектом, которые влияют на несколько звеньев заболеваний или же оказывают благоприятное действие в случае сочетанной патологии [65]. Учитывая убедительные данные, приведенные выше, можно утверждать, что к таким препаратам относится Иберогаст, обладающий широким спектром действия на различные патогенетические звенья ФД и СРК, а также хорошей доказательной базой в рамках эффективности и безопасности клинического применения. 

Поступила / Received 04.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2022

Принята в печать / Accepted 02.03.2022

## Список литературы / References

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Труханов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4–11. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/117>.
2. Andreyev D.N., Zaborovsky A.V., Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Ivashkin V.T. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/117>.
3. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
4. 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>.
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Яшина А.В. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*. 2013;(4):38–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19393862>.
6. Mayev I., Andreyev D., Dicheva D., Subbotina Yu., Yashina A. Functional dyspepsia: the current state of the problem. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2013;(4):38–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19393862>.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение*. М.: СТ-Принт; 2015. 40 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23911256&>.
8. Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. *Functional dyspepsia: epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis and treatment*. Moscow: ST-Print; 2015. 40 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23911256&>.

6. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины*. М.: Прима Принт; 2019. 96 с. Режим доступа: <http://zcofalk.ru/files/7f423324339580d26bdec969712f2c971581082159.pdf?ysclid=l1matlnmvb>.
- Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Irritable bowel syndrome from the perspective of modern fundamental and clinical medicine*. Moscow: Prima Print; 2019. 96 p. (In Russ.) Available at: <http://zcofalk.ru/files/7f423324339580d26bdec969712f2c971581082159.pdf?ysclid=l1matlnmvb>.
7. Chassany O., Marquis P., Scherrer B., Read N.W., Finger T., Bergmann J.F. et al. Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. *Gut*. 1999;44(4):527–533. <https://doi.org/10.1136/gut.44.4.527>.
8. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689–1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30469-4).
9. 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).
10. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
11. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):64–70. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70>.
- Dicheva D.T., Andreyev D.N., Ulyankina Ye.V. Intersection syndrome of gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: pathogenetic links and approaches to therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;5(36):64–70. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70>.
12. von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5343-6>.
13. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401–409. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.020>.
14. Маев И.В., Умярова Р.М., Андреев Д.Н., Выучнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Борзова Д.В. Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника при использовании Римских критериев IV пересмотра: метаанализ. *Медицинский совет*. 2021;5(12)–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-12-20>.
- Maev I.V., Umyarova R.M., Andreev D.N., Vyuchnova E.S., Lebedeva E.G., Dicheva D.T., Borzova D.V. Overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by revised Rome IV criteria: meta-analysis. *Meditinskij Sovet*. 2021;5(12)–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-12-20>.
15. Halder S.L., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd, Talley N.J. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):799–807. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.010>.
16. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T., Moayyedi P. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1229–1240. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x>.
17. Engel G.L. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. 1980;137(5):535–544. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.5.535>.
18. Kovacic K. Current concepts in functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(5):619–624. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000262>.
19. Levy R.L., Olden K.W., Naliboff B.D., Bradley L.A., Francisconi C., Drossman D.A., Creed F. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1447–1458. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.057>.
20. Saito Y.A., Mitra N., Mayer E.A. Genetic approaches to functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1276–1285. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.02.037>.
21. Keita A.V., Söderholm J.D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:66–71. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.011>.
22. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
23. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/13285>.
- Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/13285>.
24. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;5(8):87–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-87-95>.
- Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditinskij Sovet*. 2020;5(8):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-87-95>.
25. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Kim D.Y., Yeo W.S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345–349. <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>.
26. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13304. <https://doi.org/10.1111/nmo.13304>.
27. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(2):177–188. <https://doi.org/10.1111/apt.13006>.
28. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.D., Serino M. et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>.
29. Kerckhoffs A.P., Akkermans L.M., de Smet M.B., Besselink M.G., Hietbrink F., Bartelink I.H. et al. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome patients: effects of NSAIDs. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):716–723. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0765-9>.
30. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H., Vanormelingen C., Verschuereen S., Houben E. et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293–1299. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305690>.
31. Hammer A.M., Morris N.L., Earley Z.M., Choudhry M.A. The First Line of Defense: The Effects of Alcohol on Post-Burn Intestinal Barrier, Immune Cells, and Microbiome. *Alcohol Res*. 2015;37(2):209–222. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695746>.
32. Park M.Y., Kim M.Y., Seo Y.R., Kim J.S., Sung M.K. High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity. *J Cancer Prev*. 2016;21(2):95–103. <https://doi.org/10.15430/JCP.2016.21.2.95>.
33. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita A.V. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262–271. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303857>.
34. Du L., Shen J., Kim J.J., He H., Chen B., Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):128–133. <https://doi.org/10.1111/jgh.13813>.
35. Piche T., Barbara G., Aubert P., Bruley des Varannes S., Dainese R. et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut*. 2009;58(2):196–201. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.140806>.
36. Coëffier M., Gloro R., Boukhetta N., Aziz M., Lecleire S., Vandaele N. et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1181–1188. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.700>.
37. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., Lecleire S., Antonietti M., Gourcerol G. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2165–2173. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.257>.
38. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2031480. <https://doi.org/10.1155/2016/2031480>.
39. Buhner S., Li Q., Vignali S., Barbara G., De Giorgio R., Stanghellini V. et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1425–1434. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.005>.
40. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., de Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132(1):26–37. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.039>.
41. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J., Cremonini F., Foxx-Orenstein A.E., Brandt L.J., Quigley E.M. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59(3):325–332. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.167270>.
42. Moayyedi P., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1367–1374. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.195>.
43. Bashashati M., Moosavi S., Cremon C., Barbaro M.R., Moraveji S., Talmon G. et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1). <https://doi.org/10.1111/nmo.13192>.
44. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Фармакотерапия заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта*. М.: Ремедиум; 2021. 112 с.
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. *Pharmacotherapy of diseases of the upper gastrointestinal tract*. Moscow: Remedium; 2021. 112 p. (In Russ.)
45. Шетулин А.А. Современные возможности применения растительного препарата STW 5 в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):61–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-61-65>.

- Sheptulin A.A. Current Prospects of Herbal STW 5 Agent in Treatment of Functional Gastrointestinal Diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):61–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-61-65>.
46. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Медицинский совет*. 2012;(9):13–20. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovannaya-taktika-lecheniya-sindroma-funktsionalnoy-dispepsii/viewer>. Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A. Differentiated treatment of functional dyspepsia syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(9):13–20. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovannaya-taktika-lecheniya-sindroma-funktsionalnoy-dispepsii/viewer>.
  47. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29161458>.
  48. Ford A.C., Luthra P., Tack J., Boeckstaens G.E., Moayyedi P., Talley N.J. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411–420. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310721>.
  49. 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>.
  50. Ford A.C., Lacy B.E., Harris L.A., Quigley E.M.M., Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):21–39. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0222-5>.
  51. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет*. 2019;(3):118–124. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-118-124>.  
Andreev D.N., Dicheva D.T. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(3):118–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-118-124>.
  52. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123/98>.  
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. *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>.
  53. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.  
Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A. et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
  54. Allescher H.D., Burgell R., Malfertheiner P., Mearin F. Multi-target Treatment for Irritable Bowel Syndrome with STW 5: Pharmacological Modes of Action. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(2):227–233. <https://doi.org/10.15403/jgld-814>.
  55. Malfertheiner P. STW 5 (Iberogast) Therapy in Gastrointestinal Functional Disorders. *Dig Dis*. 2017;35(1 Suppl):25–29. <https://doi.org/10.1159/000485410>.
  56. Wagner H. Multitarget therapy – the future of treatment for more than just functional dyspepsia. *Phytomedicine*. 2006;13(5 Suppl):122–129. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.03.021>.
  57. Madisch A., Vinson B.R., Abdel-Aziz H., Kelber O., Nieber K., Kraft K., Storr M. Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone: Pharmacological and clinical evidence for phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr*. 2017;167(7–8):160–168. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0557-3>.
  58. Ammon H.P., Kelber O., Okpanyi S.N. Spasmodic and tonic effect of Iberogast (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine*. 2006;13(Suppl. 5):67–74. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.08.004>.
  59. Liu C.Y., Müller M.H., Glatzle J., Weiser D., Kelber O., Enck P. et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(6):759–764. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00576.x>.
  60. Melzer J., Rösch W., Reichling J., Brignoli R., Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11–12):1279–1287. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02275.x>.
  61. Gundermann K.J., Godehardt E., Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Adv Ther*. 2003;20(1):43–49. <https://doi.org/10.1007/BF02850118>.
  62. Madisch A., Holtmann G., Plein K., Hots J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(3):271–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01859.x>.
  63. Vinson B. Development of Iberogast: Clinical Evidence for Multicomponent. In: Cooper R., Kronenberg F. (eds) *Botanical Medicine: From Bench to Bedside*. New Rochelle (NY): Mary Ann Liebert; 2009. 237 p.
  64. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(3–4):65–72. <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0169-x>.
  65. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Алексеева О.П., Баранская Е.К. и др. Резолюция экспертного совета «Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;(2):101–104. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/viewFile/40/28>.  
Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Alekseyeva O.P., Baranskaya Ye.K. et al. The resolution of Advisory council «How to improve treatment results functional dyspepsia and irritable bowel syndrome?» *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;(2):101–104. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/viewFile/40/28>.

### Информация об авторах:

**Маев Игорь Вениаминович**, д.м.н., академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)

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

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

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

### Information about authors:

**Igor V. Maev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the Field of Science and Technology, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)

**Dmitry N. Andreev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the Field of Science and Technology, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru)

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

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

# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения

**И.В. Маев**, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)

**Д.Н. Андреев**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru)

**М.А. Овсепян**, <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>, [solnwshko\\_@mail.ru](mailto:solnwshko_@mail.ru)

**Е.В. Баркалова**, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>, [maslovaalena@mail.ru](mailto:maslovaalena@mail.ru)

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

## Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах. На эпидемиологическом уровне показано, что ГЭРБ ассоциирована с целым рядом факторов риска: ожирение, табакокурение, злоупотребление алкоголем, определенные паттерны пищевого поведения, прием ряда лекарственных препаратов. В настоящее время ГЭРБ рассматривается как гетерогенное заболевание и включает в себя различные фенотипы (эрозивная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, гиперсенситивный пищевод, функциональная изжога), правильная диагностика которых способствует повышению эффективности терапии пациентов с симптомом изжоги. Известно, что суточная рН-импедансометрия является неотъемлемой частью диагностического алгоритма при ГЭРБ и представляет собой метод функциональной диагностики, который позволяет регистрировать все виды рефлюксов, попадающих в пищевод независимо от рН, а также оценивать их связь с симптомами и определять принадлежность пациентов с симптомом изжоги к тому или иному фенотипу. Манометрия пищевода играет ключевую роль в оценке пациентов с симптомом изжоги, поскольку помогает исключить другие состояния, которые могут имитировать ГЭРБ: ахалазия кардии и склеродермия пищевода. Данная методика используется для оценки нарушений моторики грудного отдела пищевода, работы его сфинктерного аппарата, а также при оценке пациентов перед антирефлюксными операциями или при рефрактерном течении ГЭРБ. В статье подробно описаны факторы риска ГЭРБ (триггеры изжоги), а также аспекты диагностики с учетом дифференцированного подхода к пациентам с изжогой на основании данных суточной рН-импедансометрии в соответствии с современными согласительными документами и рекомендациями.

**Ключевые слова:** изжога, гиперсенситивный пищевод, функциональная изжога, рН-импедансометрия, манометрия

**Для цитирования:** Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Баркалова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский совет.* 2022;16(7):16–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.

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

## Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation

**Igor V. Maev**, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)

**Dmitry N. Andreev**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru)

**Mariya A. Ovsepyan**, <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>, [solnwshko\\_@mail.ru](mailto:solnwshko_@mail.ru)

**Elena V. Barkalova**, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>, [maslovaalena@mail.ru](mailto:maslovaalena@mail.ru)

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

## Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common causes of health care seeking at the primary care level in many countries. At an epidemiological level, GERD has been shown to be associated with a number of risk factors: obesity, tobacco smoking, alcohol abuse, certain patterns of eating behaviour, and the use of several medications. GERD is now regarded as a heterogeneous disease and includes different phenotypes (erosive reflux disease, non-erosive reflux disease, hyper-sensitive oesophagus, functional heartburn), the proper diagnosis of which improves the effectiveness of therapy in patients with heartburn symptoms. Daily impedance-pH monitoring is known to be an integral part of the diagnostic algorithm for GERD and is a functional diagnostic method to record all types of refluxes entering the oesophagus regardless of pH, to assess their association with symptoms, and to determine whether patients with heartburn symptoms belong to a particular phenotype. Esophageal manometry plays a key role in the evaluation of patients with heartburn symptoms, as it helps to rule out other conditions that may mimic GERD: achalasia cardia and scleroderma esophagus. This technique is used to assess thorac-

ic esophageal motility and sphincter function and in the assessment of patients prior to antireflux surgery or in the refractory course of GERD. The article describes in detail GERD risk factors (triggers of heartburn), as well as diagnostic aspects, taking into account a differentiated approach to patients with heartburn based on daily impedance-pH monitoring data in accordance with the current guidelines and recommendations.

**Keywords:** heartburn, hypersensitive oesophagus, functional heartburn, impedance-pH monitoring, manometry

**For citation:** Maev I.V., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Barkalova E.V. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [1, 2] диктует необходимость совершенствования подходов к ее диагностике и лечению. Известно, что изжога входит в типичный симптомокомплекс ГЭРБ наряду с отрыжкой, срыгиванием, одинофагией [3] и характеризуется чувством жжения, дискомфорта за грудиной, которое распространяется от подложечной области вверх (по ходу пищевода), что так или иначе связано с гастроэзофагеальным рефлюксом, т. е. с забросом содержимого желудка в пищевод [4]. Появление симптома изжоги с частотой 2 раза в нед. и более в 90% случаев свидетельствует о наличии у пациента ГЭРБ [5]. Помимо типичных симптомов ГЭРБ может манифестировать внепищеводными проявлениями (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии эмали зубов, фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит), что препятствует ее своевременной диагностике и лечению [3].

Согласно определению Монреальского соглашения ГЭРБ – это состояние, возникающее в результате ретроградного заброса содержимого желудка в пищевод, что приводит к появлению «беспокоящих симптомов» и/или осложнений [5]. Известно, что основу патофизиологии ГЭРБ составляют дисфункция нижнего пищеводного сфинктера (НПС), обусловленная его гипотонией, наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), увеличением числа транзитных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ТРНПС), а также неэффективный клиренс пищевода, наличие кислотного кармана и замедленное опорожнение желудка и нарушение его моторики [3, 5]. Длительное существование симптомов ГЭРБ без адекватной терапии приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, а также способствует дальнейшему прогрессированию заболевания вплоть до развития такого осложнения ГЭРБ, как пищевод Баррета, и, как следствие, аденокарциномы пищевода.

В настоящее время известно, что ГЭРБ неоднородна не только по клиническим проявлениям, но и по своей структуре, она включает в себя различные фенотипы (эрозивная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюкс-

ная болезнь (НЭРБ), гиперсенситивный пищевод, функциональная изжога), правильная диагностика которых способствует повышению эффективности терапии пациентов с изжогой. Таким образом, гетерогенность ГЭРБ обуславливает необходимость более детальной диагностики пациентов с симптомами ГЭРБ и персонализированных подходов к терапии.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ГЭРБ

По данным последнего метаанализа J. Nirwan et al. распространенность симптомов ГЭРБ в мире составляет 13,98% (от 2,5% в Китае и до 45,4% Саудовской Аравии) [1], в России – 11,3–23,6% [6] с тенденцией к постоянному росту [2], особенно у лиц старше 50 лет (ОШ 1,32; 95% ДИ: 1,12–1,54), у людей с низким доходом (ОШ 1,29; 95% ДИ: 1,33–1,47) и у людей с наличием таких факторов риска, как курение (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,04–1,52), ожирение (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,46–2,06) [7], генетическая предрасположенность, прием некоторых лекарственных средств, малоподвижный образ жизни, работа, связанная с физической нагрузкой, а также работа в ночное время, нарушения сна и психический статус [8, 9]. Известно, что курение ассоциировано с ГЭРБ в «дозозависимой манере» [10, 11]. Считается, что риск возникновения симптомов ГЭРБ составляет у курящих женщин и мужчин 37 и 53% соответственно [11]. У хронических курильщиков давление нижнего пищеводного сфинктера (НПС) значительно ниже, чем у некурящих, к тому же активное курение резко увеличивает частоту эпизодов рефлюкса за счет кратковременной релаксации НПС и резкого повышения внутрибрюшного давления [12].

Ожирение, несомненно, также связано с ГЭРБ [13]. Пациенты с избыточной массой тела в 3 раза чаще испытывают симптомы рефлюкса по сравнению с людьми с нормальным весом [14] и даже умеренное увеличение веса может вызвать или усугубить симптомы ГЭРБ. Так, по данным В. Jacobson et al. увеличение индекса массы тела (ИМТ) более чем на 3,5 кг/м<sup>2</sup> у женщин с нормальным исходным весом ассоциировалось с повышенным риском рефлюкса (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,63–4,82) [15]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что потеря

веса и снижение ИМТ приводят к купированию симптомов ГЭРБ [16, 17], а в большом проспективном когортном исследовании пациентов с избыточным весом и ожирением, проведенном в рамках программы по снижению веса в США, было показано, что через 6 мес. после снижения веса (в среднем  $13 \pm 7,7$  кг) у 81% лиц было отмечено уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ, у 65% больных фиксировалось полное разрешение, а у 15% – частичное разрешение [18]. Таким образом, ожирение вызывает целый ряд негативных последствий, в т. ч. способствует возникновению ТРНПС [19], приводит к нарушению моторики грудного отдела пищевода [20], повышает внутрибрюшное давление, способствуя образованию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [21], что приводит к возникновению ГЭР.

Если говорить о генетической предрасположенности, то исследования показывают, что наследуемость ГЭРБ составляет 30–31% с большей распространенностью у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными парами [10, 22, 23]. В настоящее время нет установленных хромосомных локусов, связанных с ГЭРБ [10]. Некоторые исследования указывают на однонуклеотидные полиморфизмы в многочисленных генах, таких как провоспалительные цитокины и гены репарации ДНК, *NHC*, *CCND1* и *FOXF1*, которые связаны с повышенным риском возникновения рефлюкса [10, 24, 25], однако необходимы дальнейшие исследования, которые смогут показать, как именно эти гены влияют на его проявление.

Отмечается, что некоторые классы лекарственных препаратов (блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, антихолинергические средства, теофиллин, бензодиазепины) могут вызывать симптомы, связанные с ГЭРБ [10, 26] ввиду повреждения слизистой оболочки пищевода, снижения тонуса НПС и/или влияния на моторику пищевода, что приводит к повышенной склонности к рефлюксу [10].

Пищевые привычки также связаны с развитием ГЭРБ. Так, согласно последнему систематическому обзору M. Zhang et al. [9] переизбыток, наличие ночных перекусов, постоянное отсутствие завтраков, еда «на ходу», употребление продуктов с высоким содержанием жиров и белков, крепкого чая и кофе, сладкой, жареной, острой и чрезмерно горячей пищи, алкоголя достоверно связано с возникновением симптомов ГЭРБ и эзофагита из-за замедленного опорожнения желудка, снижения давления НПС и увеличения частоты ТРНПС за счет высвобождения холецистокинина [27–29]. Интервал времени менее 2–3 ч между последним приемом пищи и сном, прием пищи за 2 ч до сна положительно коррелирует с ГЭРБ [30–32]. Так, если интервал времени между ужином и сном меньше 2 часов, процент времени с  $pH < 4$  в пищеводе значительно выше, чем когда интервал между ужином и сном больше 2 ч (22,6 против 14,2%,  $p = 0,012$ ), в связи с чем пациентам с симптомами рефлюкса последний прием пищи рекомендован не менее чем за 3 ч до сна.

Известно, что алкоголь является фактором риска развития ГЭРБ [33, 34]. В систематическом обзоре и метаана-

лизе J. Pan et al. [34] авторами отмечается убедительная корреляция между употреблением алкоголя и развитием рефлюкс-эзофагита по сравнению с НЭРБ, что, вероятно, может быть связано с их различными механизмами развития и клиническими особенностями. Некоторые исследования показали, что употребление алкоголя может увеличивать время воздействия кислоты на пищевод, что является основой патофизиологии рефлюкс-эзофагита [35]. Однако пациенты с НЭРБ склонны к более низкому воздействию кислоты, нормальному давлению нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и минимальным нарушениям моторики пищевода [36], и здесь алкоголь рассматривается как один из гиперосмотических продуктов, который является причиной пищевой гиперчувствительности. Это может ослабить плотные соединения между эпителиальными клетками пищевода, так что агрессивное содержимое желудка и двенадцатиперстной кишки может легко проникать между эпителиальными клетками в результате рефлюкса и стимулировать чувствительные нервные окончания у пациентов с НЭРБ [37]. Таким образом, можно сказать, что алкоголь по-разному влияет на пациентов с рефлюкс-эзофагитом и НЭРБ ввиду клинических и патофизиологических особенностей этих субкатегорий ГЭРБ.

Употребление чрезмерно острой, жареной, жирной пищи с высоким содержанием жиров, насыщенных, мононенасыщенных жирных кислот положительно коррелирует с возникновением ГЭРБ. Прием продуктов питания богатых жиром приводит к угнетению эвакуаторной функции желудка и снижению давления НПС, провоцируя формирование ГЭР [38–40]. Так, капсаицин (алкалоид, содержащийся в различных видах стручкового перца) способствует гиперчувствительности дистального отдела слизистой оболочки пищевода и замедлению опорожнения желудка [41], что может приводить к возникновению симптомов ГЭРБ.

Положение тела, которое человек занимает после еды также имеет значение в возникновении рефлюксов. Показано, что пациенты с рефлюкс-эзофагитом, по данным суточного мониторинга pH, испытывают большее количество рефлюксов в горизонтальном положении [42], а изменение позы для сна, т. е. поднятие головного конца кровати на 20 см или положение лежа на левом боку [43], может эффективно сократить время кислотного рефлюкса, время клиренса кислоты и количество рефлюксов  $> 5$  мин [44], из чего следует, что положение тела имеет важное значение как в возникновении симптомов рефлюксной болезни, так и в их профилактике.

Немаловажное значение в возникновении и сохранении симптомов ГЭРБ играет психический статус. Так, наличие у пациента депрессии, частой ситуативной тревожности, хронического стресса положительно коррелирует с возникновением симптомов рефлюкса [45].

Таким образом, факторы риска ГЭРБ многочисленны и характеризуются гетерогенностью. Важно отметить, что помимо механизмов, провоцирующих рефлюкс, большое значение имеют факторы, которые влияют

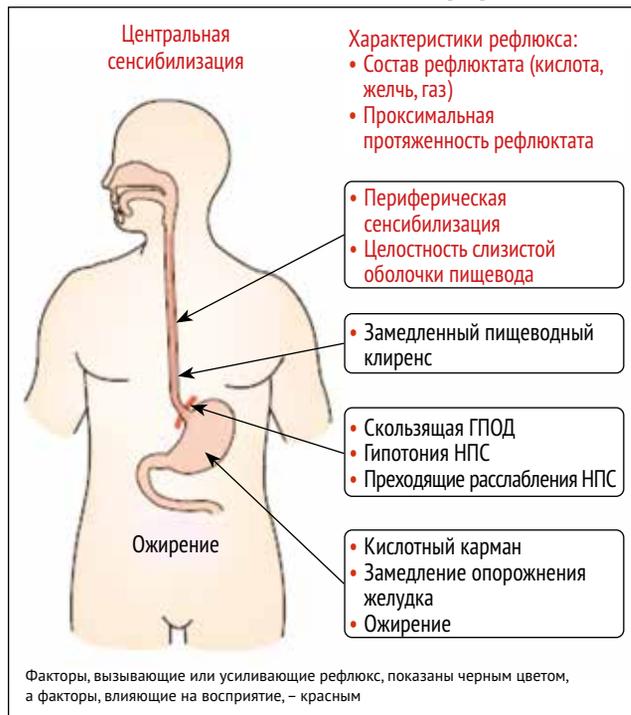
на восприятие симптомов ГЭРБ и симптома изжоги: состав рефлюктата, его проксимальная протяженность, целостность слизистой оболочки пищевода, периферическая сенсбилизация (рис. 1) [46].

## ДИАГНОСТИКА ГЭРБ

Инструментальная диагностика пациентов с симптомами ГЭРБ включает в себя выполнение эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС), суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения (рис. 2) [47].

**ЭГДС.** В зависимости от наличия или отсутствия эрозий слизистой оболочки пищевода, выявляемых при ЭГДС, выделяют эрозивную рефлюксную болезнь (рефлюкс-эзофагит А, В, С, D Лос-Анжелесской классификации) и неэрозивную рефлюксную болезнь [48]. Согласно недавним консенсусным документам выявление у пациентов с симптомами ГЭРБ эзофагита высокой степени (С или D по Лос-Анжелесской классификации), пептических стриктур, гистологически подтвержденного пищевода Баррета более 1 см является достоверными эндоскопическими признаками ГЭРБ [48, 49]. Однако несмотря на высокую специфичность, эндоскопические признаки имеют низкую чувствительность в ее диагностике [49]. Так, выявление пептической стриктуры и эзофагита высокой степени выявляется только у 30% пациентов с симптомами ГЭРБ, ранее не получавших лечения, и у менее 10% после проведенной терапии [50, 51]. Приблизительно у 5–15% пациентов с хроническими симптомами ГЭРБ имеются эндоскопические данные, указывающие на наличие пищевода Баррета, при этом гистологическое подтверждение обнаруживается толь-

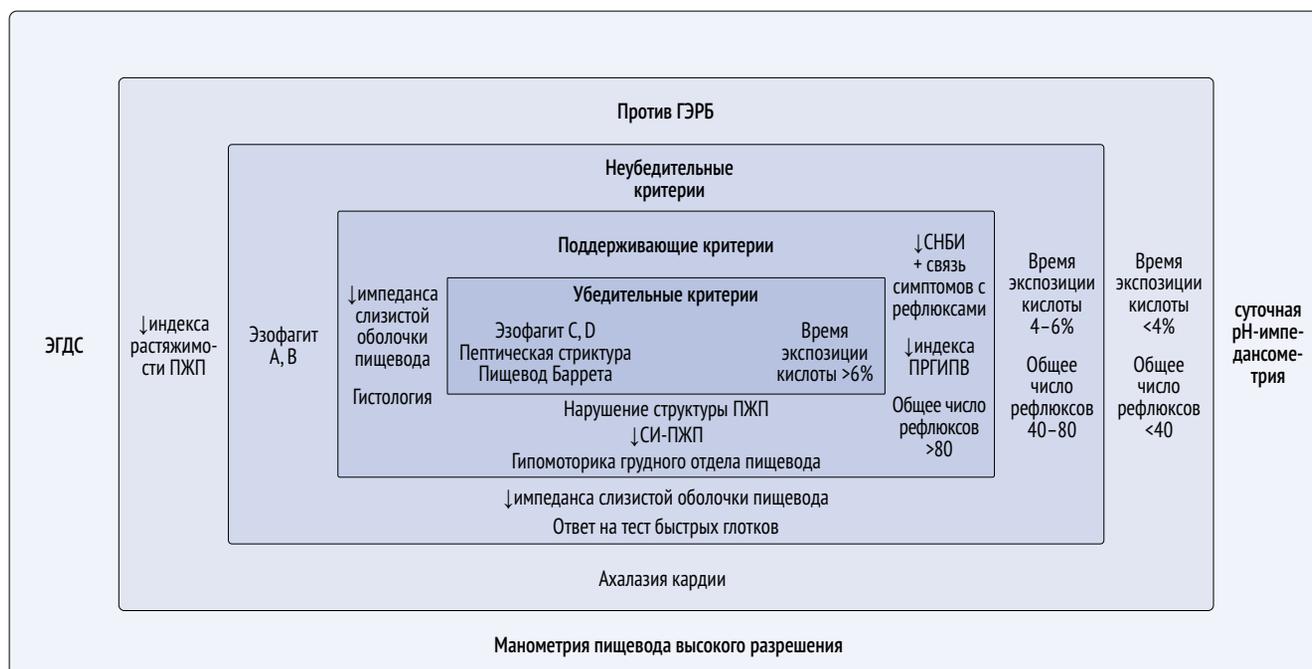
- **Рисунок 1.** Обзор факторов, которые играют роль в провоцировании и восприятии рефлюкса (адаптировано из [46])
- **Figure 1.** Overview of factors that contribute to the triggering and perception of reflux (adapted from [46])



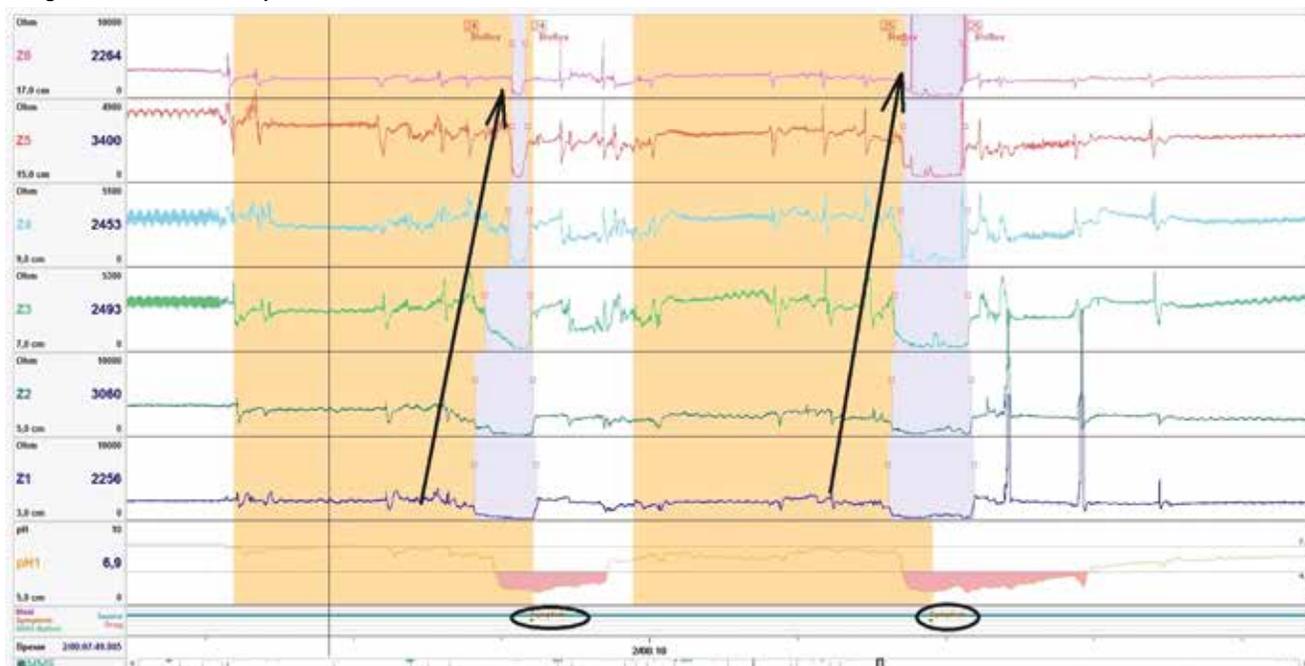
ко у половины этих пациентов [52–54]. НЭРБ диагностируется у 85% пациентов с симптомами ГЭРБ [55]. Необходимо отметить, что НЭРБ характеризуется патофизиологической гетерогенностью, в связи с чем успех терапии у таких пациентов менее предсказуем, что обусловлено наличием у них функциональных заболе-

- **Рисунок 2.** Диагностика ГЭРБ на основании данных ЭГДС, манометрии пищевода высокого разрешения и суточной рН-импедансометрии

- **Figure 2.** Diagnosis of GERD based on EGDS, high-resolution esophageal manometry and daily impedance-pH monitoring



● **Рисунок 3.** Пациент Р., 55 лет, болен НЭРБ  
 ● **Figure 3.** Patient R., 55 years old, with NERD



Общее количество рефлюксов – 85 (норма – до 40), время с рН <4 6,7% (норма – менее 4%), SI, SAP – положительные

ваний (гиперчувствительность пищевода к рефлюксу и функциональная изжога), распространенность которых составляет 21–39% у пациентов с симптомами ГЭРБ [56, 57].

**Суточная рН-импедансометрия.** Пациентам с симптомами ГЭРБ и негативной эндоскопической картиной, т. е. предположительно с НЭРБ, показано выполнение 24-часовой рН-импедансометрии с целью уточнения диагноза [58, 59]. Так, выявление времени экспозиции кислоты более 6% является диагностическим маркером ГЭРБ. В пользу диагноза ГЭРБ также свидетельствует положительная ассоциация симптомов с рефлюксами (SI >50, SAP ≥95%), количество эпизодов рефлюкса более 80, снижение среднего ночного базального импеданса, снижение индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (рис. 3) [49].

Суточный рН-импеданс-мониторинг позволяет дифференцировать пациентов с НЭРБ и функциональными заболеваниями пищевода. Так, при нормальном времени экспозиции кислоты (менее 4%), общем количестве рефлюксов (не более 40) и при наличии связи симптомов с рефлюксами (SI+, SAP+) можно говорить о гиперсенситивном пищеводе (ГП), распространенность которого у пациентов с симптомом изжоги составляет около 14% (рис. 4) [60]. Патопизиология ГП до конца не изучена, предполагается, что в основе этого состояния лежит феномен висцеральной гиперчувствительности (нарушение оси «головной мозг – желудочно-кишечный тракт»), а также избыточное количество слабокислых рефлюксов [61–63].

Так, в исследовании E. Savarino et al. было показано, что пациенты с ГП имеют большее количество слабокислых рефлюксов по сравнению с пациентами с НЭРБ

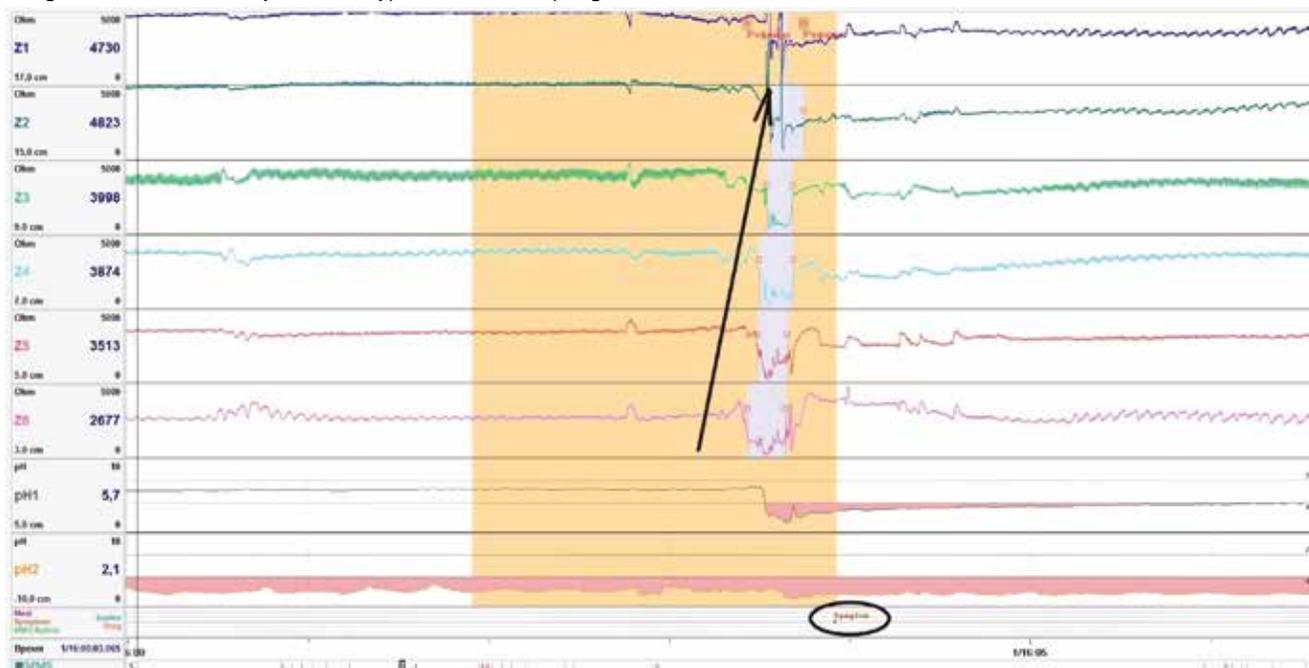
и функциональной изжогой (ФИ). Предполагается, что несмотря на отсутствие видимых изменений слизистой оболочки у пациентов с ГП, увеличение количества слабокислых рефлюксов может играть роль в генерации симптома изжоги [64].

В случае отсутствия изменений основных показателей рН-импедансометрии и отрицательной связи симптомов с рефлюксами диагностируется функциональная изжога – состояние, при котором нарушается процесс восприятия и обработки поступающих сигналов в центральной нервной системе без триггерного воздействия рефлюксов (рис. 5) [57]. Распространенность ФИ составляет около 21–39% пациентов с изжогой, рефрактерных к ИПП [56, 65]. Надо отметить, что без дополнительных методов исследования дифференцировать ФИ и ГЭРБ невозможно. Отсутствие своевременной диагностики может приводить к неверным терапевтическим решениям и персистенции симптома изжоги, т. к. терапия ИПП, как правило, неэффективна у этой группы пациентов, а применение хирургического антирефлюксного лечения оказывает непоправимый вред. При этом возможен перекрест обоих состояний с ГЭРБ [57, 63].

**Манометрия пищевода высокого разрешения.**

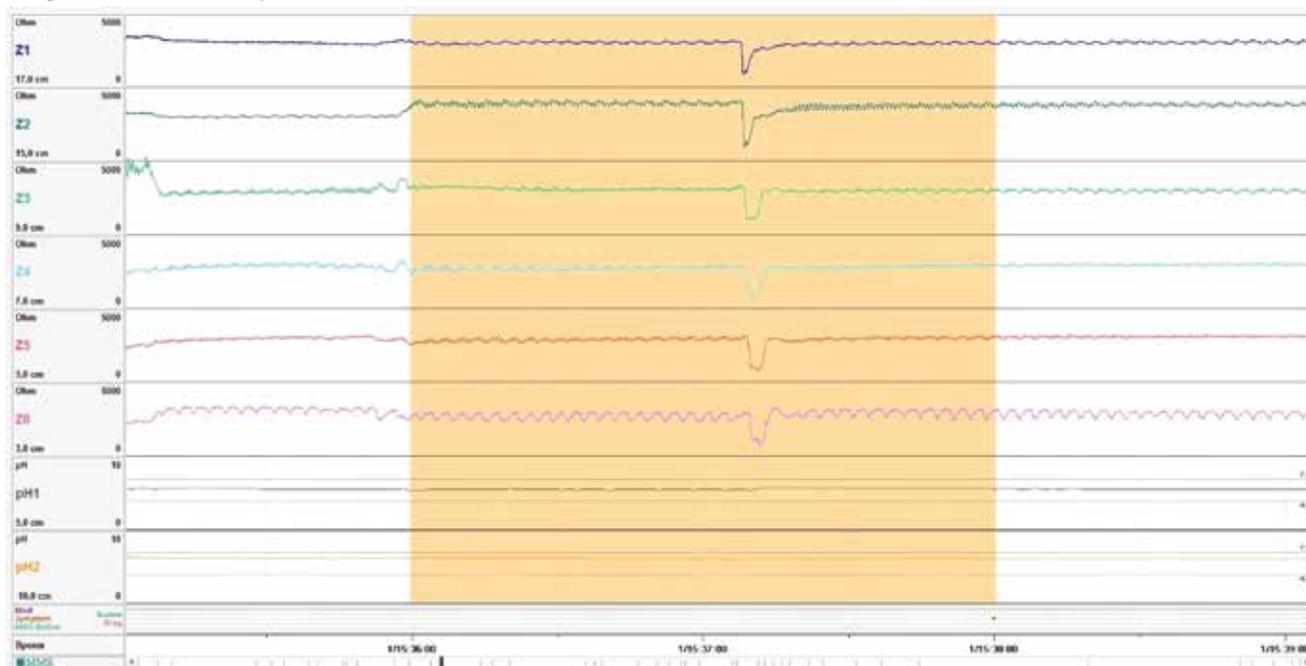
Манометрия пищевода не используется специально для диагностики ГЭРБ, но играет ключевую роль в оценке пациентов с симптомом изжоги, поскольку помогает исключить другие состояния, которые могут имитировать ГЭРБ: ахалазия кардии и склеродермия пищевода [66, 67]. Данная методика используется для оценки нарушений моторики грудного отдела пищевода, работы его сфинктерного аппарата, а также при оценке пациентов перед антирефлюксными операциями или при рефрактерном течении ГЭРБ (рис. 6) [68].

- **Рисунок 4.** Пациент А., 35 лет, гиперсенситивный пищевод
- **Figure 4.** Patient A., 35 years old, hypersensitive esophagus



Количество рефлюксов – 35 (норма – до 40), время с рН <4 3,8% (норма – менее 4%), SI, SAP – положительные

- **Рисунок 5.** Пациент Т., 45 лет, функциональная изжога
- **Figure 5.** Patient T., 45 years old, functional heartburn



Количество рефлюксов – 20 (норма – до 40), время с рН <4 2,7% (норма – менее 4%), SI, SAP – отрицательные

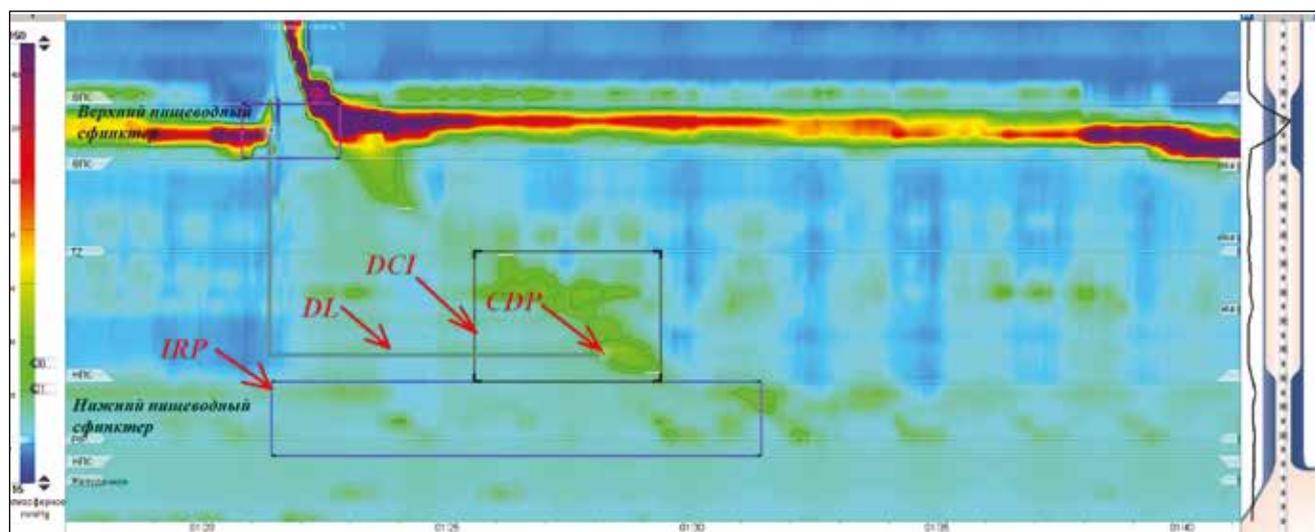
## ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ

Для всех пациентов с ГЭРБ первым этапом лечения является изменение образа жизни и его модификация, которая включает отказ от алкоголя, курения, снижение употребления кофеина, шоколада, пряностей, продуктов богатых белками и жирами, острой, жареной, жирной пищи, увеличение интервала времени между последним

приемом пищи и сном (не менее 3 ч), снижение веса, сон с приподнятым головным концом кровати преимущественно на левом боку, а также коррекция психического статуса [69–71].

На сегодняшний день антисекреторная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является «золотым стандартом» фармакотерапии ГЭРБ, что отражено в ряде последних согласительных докумен-

● **Рисунок 6.** Пациент Р., 55 лет, неэффективная моторика грудного отдела пищевода  
 ● **Figure 6.** Patient R., 55 years old, ineffective motility of thoracic esophagus



Основные параметры манометрии пищевода высокого разрешения (IRP норма,  $\geq 50\%$  неэффективных глотков)  
 Примечание: неудавшаяся перистальтика в ответ на влажный глоток: DCI – 80 мм рт. ст. \* см \* сек (450–8000 мм рт. ст. \* см \* сек), IRP НПС – 2 мм рт. ст. (норма), DL – 6,8 сек (норма)

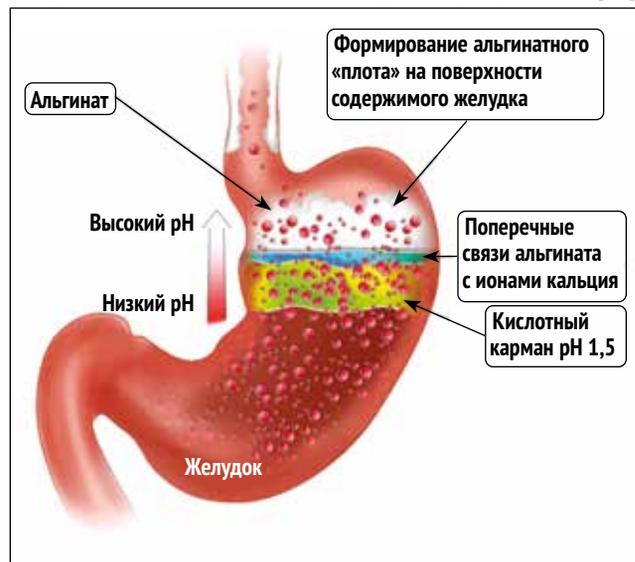
тов и рекомендаций Японского общества гастроэнтерологов (опубликовано в 2015 г.), Всемирной организации гастроэнтерологов (издано в 2017 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (публикация от 2020 г.), Американской коллегии гастроэнтерологов (опубликовано в 2022 г.) [3, 72–74]. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в заживлении эрозивных повреждений пищевода, а также в купировании симптоматики заболевания [75]. При этом главным успехом внедрения ИПП в клиническую практику в рамках лечения ГЭРБ стала достоверная возможность редукции кумулятивного риска развития неопластических изменений у пациентов на стадии пищевода Баррета при длительном применении этих препаратов [75–77]. Недавний метаанализ Y. Chen et al., опубликованный в 2021 г. и обобщивший результаты 12 исследований (155 769 пациентов), продемонстрировал, что применение ИПП ассоциировано со значительным снижением риска прогрессирования пищевода Баррета до дисплазии высокой степени/аденокарциномы пищевода (ОШ 0,47, 95% ДИ: 0,32–0,71) [78].

Важно отметить, что ГЭРБ является хроническим рецидивирующим заболеванием [69]. По некоторым данным частота рецидива симптоматики после отмены ИПП в течение 6 мес. может достигать 80% [79]. Учитывая этот факт, а также принимая во внимание наличие многочисленных триггеров изжоги, которые указаны выше, представляется актуальным вопрос о рациональном ведении пациентов с ГЭРБ в периоды отмены ИПП. Одной из наиболее эффективных тактик в этом аспекте можно считать назначение альгинатов (Гевискон), в т. ч. в режиме «по требованию» [79, 80].

Альгинаты (препараты альгиновой кислоты) являются природными полисахаридными полимерами, которые при приеме внутрь в течение нескольких мин образуют альгинатный гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, что физически препятствует формированию

ГЭР, осуществляя барьерную функцию [79, 80]. В англоязычной литературе этот эффект получил название «альгинатного рафта» или «плота» (англ. raft – плот). При выраженных антиперистальтических (рефлюксных) движениях гладкой мускулатуры желудка альгинатный плот поступает в пищевод впереди или вместо кислого (либо кислотно-щелочного) рефлюктата [80]. Высокую прочность гелевому слою придают поперечные связи альгината с ионами кальция, формирующимися из карбоната кальция, который также входит в состав препаратов на основе альгиновой кислоты [81]. Таким образом, альгинаты обладают несистемным, физическим механизмом действия, эффективно купируя симптоматику ГЭРБ за счет создания антирефлюксного барьера (рис. 7) [79]. Помимо этого, в экспериментальных исследованиях показано, что альгинаты способствуют ингибированию пепсина и желчных кислот

● **Рисунок 7.** Механизмы действия альгинатов (адаптировано из [79])  
 ● **Figure 7.** Mechanisms of action of alginates (adapted from [79])



при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе, ограничивая их диффузию и специфически влияя на ферментативную активность пепсина [82]. Все вышеперечисленные компоненты определяют уникальные цитопротективные свойства альгинатного «плота» в пищеводе [79, 80]. Важно отметить, что в отличие от классических антацидов, альгинаты действуют в течение значительно более продолжительного времени. Структура «плота» пребывает в желудке на протяжении 4 ч при условии приема препарата через 30 мин после еды [80, 81].

Эффективность альгинатов (Гевискон) в рамках терапии ГЭРБ, включая ее экстраэзофагеальные формы, подтверждена целым рядом контролируемых исследований, результаты которых неоднократно были систематизированы метаанализами [83–85]. В раннем метаанализе T. Tran et al., проведенном в 2007 г. и обобщившем результаты 4 рандомизированных контролируемых исследований (более 280 пациентов), эффективность альгинатов, оцениваемая в симптоматическом улучшении ГЭРБ, превосходила плацебо (увеличение абсолютной пользы на 26%, 95% ДИ: 12–41%) [83]. В одном из последних метаанализов D.A. Leiman et al., проведенном в 2017 г., резюмировавшем 14 исследований (более 2 000 пациентов), было показано, что терапия с применением альгинатов увеличивала шансы разрешения симптомов ГЭРБ по сравнению с плацебо или антацидами (ОШ: 4,42; 95% ДИ: 2,45–7,97) [84]. Согласно недавнему систематическому обзору M.J. Huestis et al., изданном в 2020 г. и обобщившему результаты 4 исследований с применением альгинатов у пациентов с экстраэзофагеальной формой ГЭРБ (ларингоэзофагеальный рефлюкс), было показано, что данная тактика эффективнее плацебо и может применяться в сочетании с модификацией образа жизни и диеты, а также совместно с ИПП [85]. Важно отметить, что безопасность альгинатов подтверждена многочисленными токсикологическими исследованиями, что позволяет рекомендовать препарат к применению

у беременных и лактирующих женщин [81]. Так, в последних клинических рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов, опубликованных в 2022 г., альгинаты рассматриваются как средство выбора при ведении беременных пациенток с ГЭРБ, у которых коррекция образа жизни не привела к регрессу изжоги [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЭРБ – это одна из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах. На эпидемиологическом уровне показано, что ГЭРБ ассоциирована с целым рядом факторов риска: ожирением, табакокурением, злоупотреблением алкоголем, определенными паттернами пищевого поведения, приемом ряда лекарственных препаратов. ГЭРБ рассматривается как гетерогенное заболевание и включает в себя различные фенотипы (эрозивная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, гиперсенситивный пищевод, функциональная изжога), правильная диагностика которых способствует повышению эффективности терапии пациентов с симптомом изжоги. Корректная верификация каждого из вышеперечисленных патологических состояний требует комплексного обследования пациентов с применением методик ЭГДС, суточной рН-импедансометрии, а также манометрии пищевода высокого разрешения. Антисекреторная терапия с использованием ИПП является «золотым стандартом» фармакотерапии ГЭРБ. В настоящее время представляется актуальным вопрос о рациональном ведении пациентов с ГЭРБ в периоды отмены ИПП. Одной из наиболее эффективных тактик в этом аспекте можно считать назначение альгинатов (Гевискон), в т. ч. в режиме «по требованию».



Поступила / Received 04.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 25.02.2022

Принята в печать / Accepted 28.02.2022

## Список литературы / References

- Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.-U.-D., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242117/>.
- GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):561–581. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30408-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30408-X).
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- 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>.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R., Global Consensus Group The Montreal. 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>.
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной Болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив.* 2011;83(1):45–50. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
- Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskii Arkhiv.* 2011;83(1):45–50. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
- Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430–440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
- Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T., Roark R., Bilal M., Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon.* 2020;66(1):100848. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.001>.
- Zhang M., Hou Z.-K., Huang Z.-B., Chen X.-L., Liu F.-B. Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:305–323. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S296680>.

10. Argyrou A., Legaki E., Koutsirimpas C., Gazouli M., Papaconstantinou J., Gkiokas G., Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases*. 2018;6(8):176–182. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i8.176>.
11. Zheng Z., Nordenstedt H., Pedersen N.L., Lagergren J., Ye W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology*. 2007;132(1):87–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.019>.
12. Kahrilas P.J., Gupta R.R. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut*. 1990;31(1):4–10. <https://doi.org/10.1136/gut.31.1.4>.
13. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954–962. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
14. Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954–962. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
15. Murray L., Johnston B., Lane A., Harvey I., Donovan J., Nair P., Harvey R. Relationship between body mass index and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol helicobacter project. *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):645–650. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg108>.
16. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., Kelly C.P., Carlos A.C.Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2340–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054391>.
17. Mathus-Vliegen E.M.H., Tytgat G.N.J. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(11):1246–1252. <https://doi.org/10.1080/003655202761020498>.
18. Mathus-Vliegen E.M.H., van Weeren M., van Eerten P.V. Los function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. *Digestion*. 2003;68(2–3):161–168. <https://doi.org/10.1159/000075525>.
19. Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):284–290. <https://doi.org/10.1002/oby.20279>.
20. Schneider J.H., Kuper M., Konigsrainer A., Brücher B. Transient lower esophageal sphincter relaxation in morbid obesity. *Obes Surg*. 2009;19(5):595–600. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9809-7>.
21. Cote-Daigneault J., Leclerc P., Joubert J., Bouin M. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(6):311–314. <https://doi.org/10.1155/2014/960520>.
22. de Mello Del Grande L., Herbella F.A.M., Katayama R.C., Lima W.G., Patti M.G. Transdiaphragmatic Pressure Gradient (TPG) Has a Central Role in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in the Obese and it Correlates with Abdominal Circumference but Not with Body Mass Index (BMI). *Obes Surg*. 2020;30(4):1424–1428. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04345-x>.
23. Cameron A.J., Lagergren J., Henriksson C., Nyren O., Locke 3rd G.R., Pedersen N.L. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology*. 2002;122(1):55–59. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.30301>.
24. Mohammed I., Cherkas L.F., Riley S.A., Spector T.D., Trudgill N.J. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut*. 2003;52(8):1085–1089. <https://doi.org/10.1136/gut.52.8.1085>.
25. Ghoshal U.C., Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease. *Indian J Gastroenterol*. 2011;30(2):55–62. <https://doi.org/10.1007/s12664-011-0095-7>.
26. Bonfiglio F., Hysi P.G., Ek W., Karhunen V., Rivera N.V., Männikkö M. et al. A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). <https://doi.org/10.1111/nmo.12923>.
27. Mungan Z., Şimşek B.P. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 1):S38–S43. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.11>.
28. Valezi A.C., Herbella F.A.M., Schlottmann F., Patti M.G. Gastroesophageal reflux disease in obese patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(8):949–952. <https://doi.org/10.1089/lap.2018.0395>.
29. Fox M., Barr C., Nolan S., Lomer M., Anggiansah A., Wong T. The effects of dietary fat and calorie density on esophageal acid exposure and reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):439–444. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.013>.
30. Hirsch D.P., Mathus-Vliegen E.M., Holloway R.H., Fakhry N., D'Amato M., Boeck xstaens G.E.E. Role of CCK(A) receptors in postprandial lower esophageal sphincter function in morbidly obese subjects. *Dig Dis Sci*. 2002;47(11):2531–2537. <https://doi.org/10.1023/a:1020520311938>.
31. Ahmed S., Jamil S., Shaikh H., Abbasi M. Effects of life style factors on the symptoms of gastro esophageal reflux disease: a cross sectional study in a Pakistani population. *Pak J Med Sci*. 2020;36(2):115–120. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.2.1371>.
32. Fujiwara Y., Machida A., Watanabe Y., Shiba M., Tominaga K., Watanabe T., Oshitani N. et al. Association between dinner-to-bed time and gastro-oesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2633–2636. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00354.x>.
33. Xiaodan L., Zhuoqin J., Niandi T. Correlation between lifestyle and dietary habit and gastroesophageal reflux disease. *New Med*. 2018;49(1):52–56.
34. Andrici J., Cox M.R., Eslick G.D. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(8):1258–1273. <https://doi.org/10.1111/jgh.12230>.
35. Pan J., Cen L., Chen W., Yu C., Li Y., Shen Z. Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2019;54(1):62–69. <https://doi.org/10.1093/alc/alcy063>.
36. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(2):131–137. <https://doi.org/10.1097/O1.mcg.0000225631.07039.6d>.
37. Wong W.M., Lai K.C., Hui W.M., Hu W.H.C., Huang J.Q., Wong N.Y. et al. Pathophysiology of gastroesophageal reflux diseases in Chinese – role of transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal motor dysfunction. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(11):2088–2093. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30417.x>.
38. Barlow W.J., Orlando R.C. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology*. 2005;128(3):771–778. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.014>.
39. Surdea-Blaga T., Negru D.E., Palage M., Dumitrascu D.L. Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem*. 2019;26(19):3497–3511. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170515123807>.
40. Yi W., Shengliang Z. Related risk factors of non-erosive reflux disease. *Int J Digestive Dis*. 2018;38(1):32–36.
41. Hongliang G., Wentao F., Ping Y. Analysis of Risk Factors for Gastroesophageal Reflux Disease. *Chin J Gastroenterol*. 2012;17(8):483–487. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-7125.2012.08.009>.
42. Milke P., Diaz A., Valdovinos M.A., Moran S. Gastroesophageal reflux in healthy subjects induced by two different species of chilli (*Capsicum annum*). *Dig Dis*. 2006;24(1–2):184–188. <https://doi.org/10.1159/000090323>.
43. Shay S.S., Johnson L.F. Upright refluxers without esophagitis differentiated from bipositional refluxers with esophagitis by simultaneous manometry and pH monitoring conducted in two postures before and after a meal. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(7):992–1002. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8017397/>.
44. Person E., Rife C., Freeman J., Clark A., Castell D.O. A Novel Sleep Positioning Device Reduces Gastroesophageal Reflux: a Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(8):655–659. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000359>.
45. Khan B.A., Sodhi J.S., Zargar S.A., Javid G., Yatoo G.N., Shah A. et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(6):1078–1082. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06968.x>.
46. Kessing B.F., Bredenoord A.J., Saleh C.M.G., Smout A.J.P.M. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1089–1095. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.034>.
47. Herregods T.V.K., Bredenoord A.J., Smout A.J.P.M. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(9):1202–1213. <https://doi.org/10.1111/nmo.12611>.
48. Patel A., Yadlapati R. Diagnosis and Management of Refractory Gastro-oesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021;17(7):305–315. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602892/>.
49. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
50. 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>.
51. Savarino E., Pohl D., Zentilin P., Dulbecco P., Sammito G., Sconfienza L. et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*. 2009;58(9):1185–1191. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.175810>.
52. Poh C.H., Gasiorowska A., Navarro-Rodriguez T., Willis M.R., Hargadon D., Noelck N. et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):28–34. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.024>.
53. Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M., Cummings M.D., Wong R.K., Vasudeva R.S. et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1670–1677. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.09.030>.
54. Johansson J., Håkansson H.-O., Mellblom L., Kempas K., Johansson K.-E., Granath F., Nyrén O. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(8):893–902. <https://doi.org/10.1080/00365520510015692>.

54. Sharma P. Review article: prevalence of Barrett's oesophagus and metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(Suppl. 5):48–54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02138.x>.
55. Dent J, Becher A, Sung J, Zou D, Agréus L, Bazzoli F. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(8):863–873.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.028>.
56. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23:495–503. <https://doi.org/10.5056/jnm17097>.
57. Fass R, Zerbib F, Gyawali C.P. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2286–2293. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.034>.
58. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р., Шабуров Р.И. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020;75(2):96–105. <https://doi.org/10.15690/vramn1211>.
59. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):76–83. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
60. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Possibilities of ph impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(2):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
61. Martinez S.D., Malagon I.B., Garewal H.S., Cui H., Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) – acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(4):537–545. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01423.x>.
62. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P., Demarzo M.G., Pellegatta G., Frazzoni M. et al. Esophageal reflux hypersensitivity: Non-GERD or still GERD? *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1413–1420. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.003>.
63. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1368–1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>.
64. Aggarwal P., Kamal A.N. Reflux Hypersensitivity: How to Approach Diagnosis and Management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(9):42. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00779-x>.
65. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Gemignani L., Malesci A., Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol.* 2012;47(2):159–168. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0480-0>.
66. Spechler S.J., Hunter J.G., Jones K.M., Lee R., Smith B.R., Mashimo H. et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1513–1523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811424>.
67. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив.* 2018;(5):93–99. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/manometriya-vysokogo-razresheniya-i-novaya-klassifikatsiya-narusheniy-motoriki-pischevoda/viewer>.
68. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018;(5):93–99. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/manometriya-vysokogo-razresheniya-i-novaya-klassifikatsiya-narusheniy-motoriki-pischevoda/viewer>.
69. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхакков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(3):61–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88>.
70. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхакков С.А., Андреев Д.Н. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Clinical Use of High-Resolution Manometry in Diagnosis of Esophageal Disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):61–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88>.
71. Fisicella P.M., Andolfi C., Orthopoulos G. Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg.* 2017;41(7):1672–1677. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3953-3>.
72. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 37 с. Режим доступа: <https://medknigasservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
73. Маев И.В., Юренев Г.Л., Выучнова Е.С., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцваниа-Виноградова Е.В. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 80 с.
74. Маев И.В., Юренев Г.Л., Выучнова Е.С., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцваниа-Виноградова Е.В. *Gastroesophageal reflux disease.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 80 p. (In Russ.)
75. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;(4):18–22. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449>.
76. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Approaches to the individualization of the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective Pharmacotherapy.* 2012;(4):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449>.
77. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., Oshima T., Manabe N., Fujiwara Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51(8):751–767. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1227-8>.
78. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467–478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>.
79. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>.
80. Akiyama J., Kuribayashi S., Baeg M.K., de Bortoli N., Valitova E., Savarino E.V. et al. Current and future perspectives in the management of gastroesophageal reflux disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1434(1):70–83. <https://doi.org/10.1111/nyas.13850>.
81. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2013;(7–8):42–44. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7083>.
82. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Proton pump inhibitors as the basis for the treatment of acid-related diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2013;(7–8):42–44. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7083>.
83. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Фармакотерапия заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.* М.: Ремедиум; 2021. 112 с.
84. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Pharmacotherapy of diseases of the upper gastrointestinal tract.* Moscow: Remedium; 2021. 112 p. (In Russ.)
85. Chen Y., Sun C., Wu Y., Chen X., Kailas S., Karadsheh Z. et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(9):2681–2691. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03544-3>.
86. Bor S., Kalkan İ.H., Çelebi A., Dinçer D., Akyüz F., Dettmar P., Özen H. Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(Suppl. 2):109–136. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19677>.
87. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Биткова Е.Н. Место альгинатов в современных алгоритмах терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)* 2012;(2):12–17. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6459>.
88. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Биткова Е.Н. The place of alginates in modern algorithms for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)* 2012;(2):12–17. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6459>.
89. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):669–690. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x>.
90. Strugala V., Avis J., Jolliffe I.G., Johnstone L.M., Dettmar P.W. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *J Pharm Pharmacol.* 2009;61(8):1021–1028. <https://doi.org/10.1211/jpp.61.08.0005>.
91. Tran T., Lowry A.M., El-Serag H.B. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(2):143–153. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03135.x>.
92. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S., Metz D.C., Falk G.W., French B. et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30(5):1–9. <https://doi.org/10.1093/dote/dow020>.
93. Huestis M.J., Keefe K.R., Kahn C.I., Tracy L.F., Levi J.R. Alternatives to Acid Suppression Treatment for Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020;129(10):1030–1039. <https://doi.org/10.1177/0003489420922870>.

**Информация об авторах:**

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

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

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

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

**Information about the authors:**

**Igor V. Maev**, Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Physician of the Russian Federation, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; gormaev@rambler.ru

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

**Mariya A. Ovsepyan**, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; solnwshko\_@mail.ru

**Elena V. Barkalova**, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; maslovaalena@mail.ru

# Эффективность рабепразола (Разо®) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA

**В.В. Цуканов<sup>1✉</sup>**, gastro@imprn.ru, **М.А. Черепнин<sup>1</sup>**, **А.В. Васютин<sup>1</sup>**, **Ю.Л. Тонких<sup>1</sup>**, **Э.В. Каспаров<sup>1</sup>**, **Н.А. Масленникова<sup>2</sup>**, **Н.В. Павлова<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>3</sup>ООО «Др. Редди'с Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

## Резюме

**Введение.** В последнее время значимой проблемой в терапии стала рефрактерная к ингибиторам протонной помпы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). В ряде работ отмечаются значительные отличия эффективности лечения эзофагита и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). В этой связи представляется рациональным получение новых данных о результатах лечения различных клинических вариантов ГЭРБ.

**Цель.** Выполнить проспективное обсервационное пострегистрационное исследование эффективности рабепразола (Разо®) в дозе 20 мг 1 раз в день у больных НЭРБ через 2 и 4 нед. терапии и эзофагитом стадий А и В через 4 нед. терапии (GERBERA).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 75 больных с ГЭРБ (36 мужчин и 39 женщин, средний возраст – 41,7 ± 1,5 года). Клинический осмотр с заполнением стандартных анкет, изучение качества жизни пациентов проходило в течение трех визитов: до начала лечения, через 2 и через 4 нед. терапии. Фиброэзофагогастроуденоскопия осуществлялась всем пациентам до начала лечения и пациентам с эзофагитом через 4 нед. терапии. Все пациенты получали рабепразол (Разо®) в дозе 20 мг 1 раз в день. Определение изжоги и кислой отрыжки осуществлялось согласно рекомендациям Монреальского консенсуса, диагностика эзофагита выполнялась на основании Лос-Анджелесской классификации.

**Результаты и обсуждение.** Среди больных с НЭРБ через 2 нед. ответили на терапию Разо® 74,1% пациентов, через 4 нед. доля ответчиков увеличилась до 94,4% (p = 0,008). Заживление эрозий через 4 нед. отмечалось у 90,5% пациентов с эзофагитом. Терапия Разо® сопровождалась выраженным улучшением у больных ГЭРБ по всем параметрам качества жизни и удовлетворенностью пациентов итогами применения Разо®.

**Заключение.** По результатам проведенного исследования мы получили высокую эффективность Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки для терапии больных с НЭРБ и эрозивным эзофагитом.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, эзофагит, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, лечение

**Благодарности:** исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис»

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Черепнин М.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Масленникова Н.А., Павлова Н.В. Эффективность рабепразола (Разо®) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA. *Медицинский совет.* 2022;16(7):28–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-28-35>.

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

## Efficacy of rabeprazole (Razo®) in the treatment of various clinical variants of GERD: results from the GERBERA study

**Vladislav V. Tsukanov<sup>1✉</sup>**, gastro@imprn.ru, **Mikhail A. Cherepnin<sup>1</sup>**, **Alexandr V. Vasyutin<sup>1</sup>**, **Julia L. Tonkikh<sup>1</sup>**, **Edward V. Kasparov<sup>1</sup>**, **Nadezhda A. Maslennikova<sup>2</sup>**, **Nadezhda V. Pavlova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>3</sup>Dr. Reddy's Laboratories Ltd; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

## Abstract

**Introduction.** Gastroesophageal reflux disease (GERD) is extremely common in the structure of gastroenterological diseases.

**Aim.** To conduct a prospective observational post-marketing study of rabeprazole (Razo®) 20 mg taking once daily in patients with non-erosive reflux disease (NERD) after 2 and 4 weeks of therapy and esophagitis stage A and B after 4 weeks of therapy (GERBERA).

**Materials and methods.** 75 patients with GERD were included in the study (36 men and 39 women, mean age  $41.7 \pm 1.5$  years). Clinical examination with the completion of standard questionnaires, assessment of the quality of life of patients were performed at three visits: before the start of the treatment, after 2 and 4 weeks of therapy. Fibroesophagogastroduodenoscopy was performed in all patients before treatment and in patients with esophagitis after 4 weeks of therapy. All patients received rabeprazole (Razo®) at a dose of 20 mg once a day for the treatment of GERD. The diagnosis of heartburn and sour eructation was carried out according to the recommendations of the Montreal Consensus, the diagnosis of esophagitis was performed based on the Los Angeles classification.

**Results and discussion.** Among patients with NERD, 74.1% of patients responded to Razo® therapy after 2 weeks of treatment, after 4 weeks the proportion of responders increased to 94.4% ( $p = 0.008$ ). Healing of erosions after 4 weeks was observed in 90.5% of patients with esophagitis. Razo® therapy was accompanied by a pronounced improvement in GERD patients in all parameters of quality of life and patient satisfaction with the results of Razo® treatment.

**Conclusion.** Based on the results of our study, we obtained high efficacy of Razo® at a dose of 20 mg once a day for the treatment of patients with NERD and erosive esophagitis.

**Keywords:** GERB, esophagitis, proton pump inhibitors, rabeprazole, treatment

**Acknowledgment:** the research was carried out with the financial support of the company "Dr. Reddy's Laboratories"

**For citation:** Tsukanov V.V., Cherepnin M.A., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L., Kasparov E.V., Maslennikova N.A., Pavlova N.V. Efficacy of rabeprazole (Razo®) in the treatment of various clinical variants of GERD: results from the GERBERA study. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-28-35>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее частых патологий в структуре гастроэнтерологических заболеваний [1]. По данным современного метаанализа, суммарная распространенность еженедельной изжоги в различных регионах мира составляет 13,3% [2]. Аналогичный уровень распространенности еженедельных симптомов ГЭРБ приводится в российском мультицентровом исследовании, основанном на данных 7 812 чел. [3]. К ведущим фенотипам ГЭРБ принято относить неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), которая составляет в структуре патологии 60–70%, эрозивный эзофагит (ЭЭ), отмечающийся у 30% больных, и пищевода Барретта, который регистрируется у 6–8% пациентов в структуре ГЭРБ [4]. Одной из наиболее значимых проблем в ведении пациентов с патологией пищевода является высокая частота рефрактерных к ингибиторам протонной помпы (ИПП) симптомов ГЭРБ, которые по современным данным достигают 40% [5]. В этой связи внимание к новым исследованиям терапии ГЭРБ является весьма значительным [6, 7], что и обуславливает целесообразность проведения новых исследований.

**Цель.** Оценить эффективность монотерапии рабепразолом (Разо®) в дозе 20 мг 1 раз в день у больных НЭРБ в течение 2 и 4 нед. лечения и пациентов с эрозивным эзофагитом в стадиях А и В в течение 4 нед. терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2022 гг. было выполнено проспективное обсервационное исследование эффективности рабепразола у больных с НЭРБ и эзофагитом стадий А и В (GERD Prospective Observational Study of Efficiency of Rabeprazole

Treatment – GERBERA). В исследование было включено 75 больных ГЭРБ (36 мужчин и 39 женщин, средний возраст которых составил  $41,7 \pm 1,5$  года). НЭРБ была диагностирована у 54 пациентов (26 мужчин и 28 женщин, средний возраст –  $40,7 \pm 1,6$  года), эзофагит в стадиях А и В отмечался у 21 человека (10 мужчин и 11 женщин, средний возраст –  $44,4 \pm 3,1$  года). Клинический осмотр и эндоскопическое обследование пациентов проводилось на базе лечебно-диагностического отделения клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (г. Красноярск).

Критерии включения в исследование:

1. Подписание информированного согласия пациентом на участие в исследовании.
2. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет.
3. Диагностика рефлюкс-эзофагита в стадиях А или В по Лос-Анджелесской классификации по итогам эндоскопического исследования.

4. Определение НЭРБ в результате клинического осмотра (частота изжоги и/или кислой отрыжки не реже 1 раза в нед.) и эндоскопического обследования, исключавшего наличие эрозий и язв в пищеводе.

Критерии исключения:

1. Частота изжоги и/или кислой отрыжки реже 1 раза в нед. у пациентов без эзофагита.
2. Наличие рефлюкс-эзофагита в стадии С или D по Лос-Анджелесской классификации по результатам эндоскопического исследования.
3. Прием какого-либо ИПП за последние 14 дней перед началом исследования.
4. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность.
5. Умеренная или тяжелая почечная недостаточность.
6. Психические заболевания.
7. Противопоказания к эндоскопическому исследованию.

8. Наличие жалоб на изжогу или кислую отрыжку в ночное время.

9. Использование других кислотосупрессивных препаратов одновременно с рабепразолом во время исследования.

10. Беременность или период лактации.

11. Текущее злоупотребление алкоголем или наркотиками.

12. Любое выраженное хроническое заболевание, которое может исказить результаты или помешать участию пациента в исследовании.

Обследование пациентов проводилось в течение трех визитов. До начала лечения осуществлялся нулевой визит, во время которого проводился клинический осмотр с заполнением стандартных анкет, позволявших изучать анамнестические данные, симптоматику ГЭРБ, диспепсии, синдрома раздраженного кишечника (СРК) и качества жизни, осуществлялась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). Качество жизни определялось с помощью опросника SF-8. При соответствии критериям включения пациенту назначался препарат Разо® (Dr. Reddy's Laboratories, Индия) в дозе 20 мг 1 раз в день. Первый визит выполнялся через 2 нед. терапии препаратом. Во время этого визита проводился клинический осмотр с продолжением заполнения стандартных анкет для определения динамики клинической симптоматики, оценки качества жизни и удовлетворенности лечением ГЭРБ, которая определялась по шкале Лайкерта. Для больных НЭРБ, полностью ответивших на лечение, первый визит был конечной точкой исследования. Больные НЭРБ с сохранявшимися изжогой и/или кислой отрыжкой не реже 1 раза в нед. продолжали лечение до окончания исследования. Второй визит проводился через 4 нед. лечения. Во время второго визита осуществлялся клинический осмотр для изучения динамики клинической симптоматики и оценки качества жизни на основании стандартных анкет. У пациентов с эрозивным эзофагитом выполнялась контрольная ФЭГДС с оценкой эффективности лечения эзофагита. Второй визит являлся конечной точкой исследования для всех пациентов, продолжавших лечение после первого визита.

При клиническом обследовании пациентов измерялись их рост и вес с вычислением индекса массы тела (ИМТ, индекс Кетле). Определение ИМТ осуществлялось по формуле  $ИМТ = \text{вес}(\text{kg})/\text{рост}(\text{m})^2$  с выделением следующих групп: 1 – дефицит массы тела (ИМТ меньше 18,5); 2 – нормальные показатели (ИМТ = 18,5–24,99); 3 – избыточная масса тела (ИМТ = 25,0–29,99); 4 – ожирение (ИМТ = 30,0 и более).

Диагностика изжоги и кислой отрыжки осуществлялась на основании Монреальского консенсуса по ГЭРБ [8]. НЭРБ определялась как наличие рефлюкс-ассоциированных симптомов при отсутствии поврежденной слизистой пищевода во время эндоскопического обследования [8–10]. Диагностика диспепсии и СРК осуществлялась на основании Римских критериев IV [11, 12]. Определение эзофагита выполнялось на основании Лос-Анджелесской классификации [13].

ФЭГДС проводилась с помощью видеогастроскопа Olympus GIF-XP190N для системы EVIS EXERA III.

Исследование осуществлялось с разрешения этического комитета Красноярского научного центра (протокол №2 от 12.01.2021). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica 7,0 и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов и доверительного интервала для ОШ. Количественные показатели представлялись с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала ( $C_{25}-C_{75}$ ). Достоверность различий количественных признаков анализировалась с помощью критерия Манна-Уитни при межгрупповом анализе и критерия Вилкоксона при анализе показателей в рамках одной исследуемой группы. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Была изучена динамика сочетания жалоб на ежедневную изжогу и/или ежедневную кислую отрыжку (в данном исследовании изжога и кислая отрыжка не распределялись в разные группы для индивидуального анализа). Среди пациентов с НЭРБ ( $n = 54$ ) через 2 нед. был ответ на терапию Разо® у 74,1% пациентов (отсутствие жалоб на ежедневную изжогу и ежедневную кислую отрыжку), через 4 нед. доля ответчиков увеличилась до 94,4% (ОШ = 0,19; ДИ 0,06–0,65;  $p = 0,008$ ). Из числа пациентов с эзофагитом ( $n = 21$ ) через 2 нед. приема Разо® ежедневная изжога и ежедневная отрыжка не определялись у 66,7% лиц, а через 4 нед. – у 95,2% пациентов (ОШ = 0,14; ДИ 0,02–0,92;  $p = 0,05$ ). При анализе динамики симптомов у всех обследованных пациентов ( $n = 75$ ) через 2 нед. ответили на лечение 72,0% больных, а через 4 недели – 94,7% пациентов (ОШ = 0,16; ДИ 0,05–0,47;  $p < 0,001$ ). Применение Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки позволило добиться заживления эрозий в пищеводе через 4 нед. лечения у 90,5% больных. У лиц с эзофагитом в стадии А через 4 нед. терапии ответ составлял 92,9%, у лиц с эзофагитом в стадии В – 85,7% ( $p = 0,79$ ), т. е. терапия препаратом Разо® позволила добиться значительного улучшения состояния пациентов через 2 нед. терапии и получения хорошего клинического эффекта у больных НЭРБ и ЭЭ через 4 нед. лечения.

У пациентов с НЭРБ при объединении лиц, ответивших и не ответивших на лечение через 2 нед., была получена выраженная положительная динамика качества жизни по всем параметрам, включая общее состояние здоровья, физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья (табл. 1). Отдельно было проанализиро-

- **Таблица 1.** Динамика качества жизни пациентов с НЭРБ через 2 нед. терапии (опросник SF-8, n = 54, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>))  
 ● **Table 1.** Changes in NERD patients' quality of life after two-week therapy (SF-8 questionnaire, n = 54, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>))

| Параметр качества жизни   | № вопроса | Период              |                      | p      |
|---|-----------|---------------------|----------------------|--------|
|   |           | до лечения          | после 2 нед. терапии |        |
| Общее состояние здоровья (GH)   | 1         | 40 (40-40)          | 60 (60-80)           | <0,001 |
| Физическое функционирование (PF)                                      | 2         | 50 (25-50)          | 75 (50-75)           | <0,001 |
| Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)    | 3         | 50 (25-75)          | 75 (50-100)          | <0,001 |
| Интенсивность боли (BP)   | 4         | 60 (40-80)          | 80 (60-100)          | <0,001 |
| <b>Физический компонент здоровья (PCS)</b>                            | 1-4       | 48,75 (37,5-58,75)  | 71,25 (62,5-82,5)    | <0,001 |
| Жизненная активность (VT)   | 5         | 50 (25-50)          | 75 (50-75)           | <0,001 |
| Социальное функционирование (SF)                                      | 6         | 50 (50-75)          | 75 (50-100)          | <0,001 |
| Психическое здоровье и общее эмоциональное состояние (MH)             | 7         | 50 (25-75)          | 75 (50-100)          | <0,001 |
| Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) | 8         | 50 (50-75)          | 75 (50-100)          | <0,001 |
| <b>Психологический компонент здоровья (MCS)</b>                       | 5-8       | 50,0 (37,5-68,75)   | 75,0 (56,25-87,5)    | <0,001 |
| <b>Общий балл SF-8</b>  | 1-8       | 49,37 (41,25-61,25) | 73,75 (63,75-85,62)  | <0,001 |

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи критерия Вилкоксона.

- **Таблица 2.** Динамика качества жизни пациентов с НЭРБ, лечившихся 4 нед. (опросник SF-8, n = 14, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>))  
 ● **Table 2.** Changes in NERD patients' quality of life after four-week therapy (SF-8 questionnaire, n = 14, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>))

| Параметр качества жизни   | № вопроса | Период              |                      |                      | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|---|-----------|---------------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
|   |           | до лечения          | после 2 нед. терапии | после 4 нед. терапии |                  |                  |                  |
| Общее состояние здоровья (GH)   | 1         | 40 (40-40)          | 50 (40-60)           | 70 (40-80)           | =0,01            | =0,003           | =0,01            |
| Физическое функционирование (PF)                                      | 2         | 50 (25-75)          | 62,5 (50-75)         | 75 (50-100)          | =0,06            | =0,01            | =0,05            |
| Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)    | 3         | 50 (25-75)          | 62,5 (50-100)        | 75 (50-100)          | =0,01            | =0,005           | =0,14            |
| Интенсивность боли (BP)   | 4         | 60 (40-60)          | 70 (60-80)           | 80 (80-100)          | =0,03            | =0,005           | =0,03            |
| <b>Физический компонент здоровья (PCS)</b>                            | 1-4       | 47,5 (37,5-56,25)   | 61,25 (48,75-80,0)   | 77,5 (60-95)         | =0,003           | =0,001           | =0,01            |
| Жизненная активность (VT)   | 5         | 50 (25-50)          | 62,5 (50-75)         | 75 (50-100)          | =0,008           | =0,006           | =0,12            |
| Социальное функционирование (SF)                                      | 6         | 50 (50-50)          | 50 (50-75)           | 75 (50-100)          | =0,04            | =0,02            | =0,08            |
| Психическое здоровье и общее эмоциональное состояние (MH)             | 7         | 50 (50-75)          | 75 (50-100)          | 87,5 (75-100)        | =0,003           | =0,005           | =0,12            |
| Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) | 8         | 62,5 (50-75)        | 50 (50-100)          | 75 (75-100)          | =0,34            | =0,04            | =0,04            |
| <b>Психологический компонент здоровья (MCS)</b>                       | 5-8       | 50,0 (37,5-68,75)   | 56,25 (50,0-87,5)    | 81,25 (62,5-93,75)   | =0,01            | =0,002           | =0,03            |
| <b>Общий балл SF-8</b>  | 1-8       | 46,25 (41,88-56,25) | 57,19 (50,63-83,75)  | 78,13 (55,0-94,38)   | =0,001           | <0,001           | =0,02            |

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи критерия Вилкоксона.

вано изменение качества жизни в процессе терапии у пациентов с НЭРБ, не ответивших на применение Разо® через 2 нед. Несмотря на отсутствие полного ответа по клинической симптоматике, через 2 нед. лечения у пациентов регистрировалась положительная динамика качества жизни по большинству параметров, которая становилась значительной через 4 нед. лечения (табл. 2). Заслуживает внимания выраженная динамика качества жизни при лечении препаратом Разо® у больных эзофа-

гитом. Уже через 2 нед. терапии по всем изучаемым параметрам была достигнута оптимизация показателей, которая являлась значительной через 4 нед. (табл. 3).

В последнее время уделяется большое внимание исследованию клинических аспектов синдрома перекреста ГЭРБ с диспепсией и СРК. Мы обнаружили синдром перекреста изжоги с диспепсией и СРК у 12% обследованных пациентов. Перекрест изжоги и диспепсии регистрировался у 36% больных, сочетание изжоги и СРК –

● **Таблица 3.** Динамика качества жизни пациентов с эзофагитом через 2 и 4 нед. лечения (опросник SF-8, n = 21, Me (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>))  
 ● **Table 3.** Changes in esophagitis patients' quality of life after two- and four-week therapy (SF-8 questionnaire, n = 21, Me (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>))

| Параметр качества жизни   | № вопроса | Период              |                      |                      | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|---|-----------|---------------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
|   |           | до лечения          | после 2 нед. терапии | после 4 нед. терапии |                  |                  |                  |
| Общее состояние здоровья (GH)   | 1         | 40 (40–40)          | 60 (60–80)           | 80 (60–80)           | <0,001           | <0,001           | =0,001           |
| Физическое функционирование (PF)                                      | 2         | 50 (25–50)          | 50 (50–75)           | 75 (75–100)          | =0,004           | <0,001           | <0,001           |
| Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)    | 3         | 50 (25–75)          | 75 (50–75)           | 75 (75–100)          | =0,01            | =0,002           | =0,006           |
| Интенсивность боли (BP)   | 4         | 60 (40–100)         | 80 (80–100)          | 100 (80–100)         | <0,001           | <0,001           | =0,03            |
| <b>Физический компонент здоровья (PCS)</b>                            | 1–4       | 50,0 (43,75–62,5)   | 71,25 (60,0–82,5)    | 82,5 (77,5–88,75)    | <0,001           | <0,001           | <0,001           |
| Жизненная активность (VT)   | 5         | 50 (50–75)          | 75 (50–75)           | 75 (75–100)          | =0,007           | <0,001           | =0,005           |
| Социальное функционирование (SF)                                      | 6         | 50 (50–75)          | 75 (50–100)          | 75 (75–100)          | =0,003           | <0,001           | =0,02            |
| Психическое здоровье и общее эмоциональное состояние (MH)             | 7         | 50 (25–75)          | 75 (50–100)          | 100 (75–100)         | =0,001           | <0,001           | =0,003           |
| Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) | 8         | 50 (25–75)          | 75 (75–100)          | 100 (75–100)         | <0,001           | <0,001           | =0,02            |
| <b>Психологический компонент здоровья (MCS)</b>                       | 5–8       | 56,25 (43,75–75,0)  | 75,0 (62,5–87,5)     | 87,5 (75,0–93,75)    | <0,001           | <0,001           | <0,001           |
| <b>Общий балл SF-8</b>  | 1–8       | 51,88 (38,13–69,38) | 71,25 (61,25–81,88)  | 85,0 (76,25–91,25)   | <0,001           | <0,001           | <0,001           |

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи критерия Вилкоксона.

у 1,3%. С нашей точки зрения, является интересным, что пациенты без синдрома перекреста через 2 нед. отвечали на терапию в 2,4 раза чаще (p = 0,02), а через 4 нед. – в 1,5 раза чаще, чем лица с перекрестом изжоги, диспепсии и СРК (табл. 4).

Еще одним фактором, который может быть ассоциирован с ответом на терапию ГЭРБ при помощи ИПП, является ожирение. Через 2 нед. доля пациентов, у которых отсутствовал терапевтический ответ, среди лиц с ожирением была в 1,2 раза ниже, чем у пациентов с индексом Кетле менее 25 и избыточной массой тела (p = 0,6). Через 4 нед. терапией Разо® эти отличия нивелировались. Нельзя не отметить, что среди пациентов с ожирением доля лиц, ответивших на лечение через 4 нед. была в 1,5 раз выше, чем через 2 нед. (p = 0,16). Это позволяет считать, что применение Разо® позволяло преодолевать негативное влияние ожирения на результаты лечения (табл. 5).

Необходимо подчеркнуть, что более 90% обследованных пациентов были полностью удовлетворены лечением препаратом Разо®. Через 4 нед. терапии препаратом Разо® 64,3% пациентов с НЭРБ оценивали свою удовлетворенность терапией как «хорошую» и «очень хорошую». 28,6% больных с НЭРБ полагали, что их удовлетворенность оценивается градацией «скорее хорошо». Среди пациентов с эзофагитом через 4 нед. применения Разо® 90,5% лиц считали, что их удовлетворенность лечением соответствует уровню «хорошо» или «очень хорошо». 9,5% больных с эзофагитом оценивали свою удовлетворенность градацией «скорее хорошо». Применение шкалы Лайкерта подтверждало эти данные (табл. 6). Все пациенты отмечали хорошую переносимость терапии препаратом Разо®, в процессе терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений.

● **Таблица 4.** Частота положительной динамики изжоги через 2 и 4 нед. терапии в зависимости от наличия перекреста изжоги с диспепсией и СРК

● **Table 4.** Frequency of positive changes in heartburn after two- and four-week therapy depending on the presence of overlap between heartburn with dyspepsia and IBS

| Перекрест с диспепсией и СРК                 |      | Ответ                  |                         | ОШ; ДИ; P               |
|--|------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|  |      | ответчики через 2 нед. | ответчики через 4 нед.  |                         |
| 1. Перекрест изжоги, диспепсии и СРК (n = 9) | абс. | 3                      | 6                       | 0,29; 0,05–1,82; =0,35  |
|  | %    | 33,3                   | 66,7                    |                         |
| 2. Перекрест изжоги и диспепсии (n = 27)     | абс. | 20                     | 26                      | 0,15; 0,02–0,98; =0,06  |
|  | %    | 74,1                   | 96,3                    |                         |
| 3. Перекрест изжоги и СРК (n = 1)            | абс. | 1                      | 1                       | 1,0; 0,01–92,42; >0,9   |
|  | %    | 100                    | 100                     |                         |
| 4. Изжога без диспепсии и СРК (n = 38)       | абс. | 30                     | 38                      | 0,05; 0,00–0,84; =0,009 |
|  | %    | 78,9                   | 100,0                   |                         |
| ОШ; ДИ; P <sub>1-2</sub>                     |      | 0,20; 0,04–0,92; =0,07 | 0,11; 0,01–0,86; =0,07  |                         |
| ОШ; ДИ; P <sub>1-4</sub>                     |      | 0,15; 0,03–0,68; =0,02 | 0,02; 0,00–0,52; =0,003 |                         |
| ОШ; ДИ; P <sub>2-4</sub>                     |      | 0,76; 0,25–2,36; =0,87 | 0,23; 0,01–5,85; =0,86  |                         |

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов.

● **Таблица 5.** Частота положительной динамики симптомов через 2 и 4 нед. терапии в зависимости от ИМТ

● **Table 5.** Frequency of positive changes in symptoms after two- and four-week therapy depending on BMI

| ИМТ  | Ответ                        |                                | ОШ;<br>ДИ:<br>р              |
|--|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
|  | ответчики<br>через 2 нед.    | ответчики<br>через 4 нед.      |                              |
| 1. ИМТ менее 25<br>(n = 35)                  | абс.                         | 26                             | 0,21;<br>0,05–0,92;<br>=0,05 |
|  | %                            | 74,3                           |                              |
| 2. Избыточный<br>ИМТ (25,0–29,99,<br>n = 27) | абс.                         | 20                             | 0,05;<br>0,00–0,92;<br>=0,02 |
|  | %                            | 74,1                           |                              |
| 3. Ожирение<br>(ИМТ =30 и более,<br>n = 13)  | абс.                         | 8                              | 0,19;<br>0,02–1,38;<br>=0,16 |
|  | %                            | 61,5                           |                              |
| ОШ;<br>ДИ:<br>р <sub>1-2</sub>               | 1,02;<br>0,33–3,12;<br>=0,78 | 0,24;<br>0,01–5,29;<br>=0,59   |                              |
| ОШ;<br>ДИ:<br>р <sub>1-3</sub>               | 1,80;<br>0,49–6,65;<br>=0,61 | 1,67;<br>0,19–13,48;<br>=0,67  |                              |
| ОШ;<br>ДИ:<br>р <sub>2-3</sub>               | 1,77;<br>0,45–6,89;<br>=0,66 | 6,60;<br>0,25–173,60;<br>=0,71 |                              |

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Следует заметить, что эффективность рабепразола в дозах 10 или 20 мг 1 раз в сутки для лечения ГЭРБ изучена достаточно хорошо. P. Miner et al. обследовали 203 человека с НЭРБ. Пациенты были рандомизированы на 3 группы, они получали по 10 или 20 мг рабепразола 1 раз в сутки и плацебо. Первые сутки свободные от симптомов регистрировались через 2,5 дня на дозе 10 мг, через 4,5 дня – на дозе 20 мг рабепразола и через 21,5 день – на плацебо ( $p < 0,001$ ) [14]. P.J. Kahrilas et al. наблюдали 261 больного с НЭРБ, они были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых пациенты получали рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в день, во второй – плацебо в течение 4 нед. Первые сутки свободные от симптомов регистрировались через 3,5 дня на рабепразоле и через 19,5 дней – на плацебо ( $p = 0,002$ ) [15]. В японском исследовании 180 пациентов с НЭРБ или эзофагитом получали для лечения рабепразол в дозе 10 мг 1 раз в день в течение 4 нед. Ответ был получен у 35,8% пациентов с НЭРБ и у 55,4% больных с эзофагитом [16]. В большой работе, включавшей 2 449 больных эзофагитом, отсутствие изжоги было зарегистрировано через 4 нед. лечения рабепразолом в дозе 20 мг 1 раз в сутки у 87,5% пациентов [17]. A. Caos et al. в плацебо-контролируемом исследовании в течение 52 нед. лечили 209 человек с эзофагитом, применяя рабепразол в дозах 10 или 20 мг 1 раз в день. Обе дозы рабепразола были эффективны ( $p < 0,001$ ) для профилактики рецидивов эзофагита. Применение препарата не сопровождалось значимыми побочными явлениями [18]. Эти же авторы продемонстрировали в 5-летнем

● **Таблица 6.** Удовлетворенность пациента лечением препаратом РАЗО, Me (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>)

● **Table 6.** Patient satisfaction with treatment with RAZO (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>)

| Пациенты   | Вопрос  | Период                     |                            | р<br>(критерий<br>Вилкоксона) |
|--|---|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
|  |   | после 2<br>нед.<br>терапии | после 4<br>нед.<br>терапии |                               |
| Пациенты<br>с НЭРБ,<br>лечившиеся<br>2 нед. (n = 40)       | 1. Удовлетворенность<br>пациента лечением<br>рабепразолом                             | 80<br>(60–90)              | –                          | –                             |
|  | 2. Как изменилась Ваша<br>повседневная жизнь<br>после начала лечения<br>рабепразолом? | 75<br>(75–<br>100)         | –                          | –                             |
| Пациенты<br>с НЭРБ,<br>лечившиеся<br>4 нед. (n = 14)       | 3. Удовлетворенность<br>пациента лечением<br>рабепразолом                             | 70<br>(60–80)              | 80<br>(60–100)             | =0,04                         |
|  | 4. Как изменилась Ваша<br>повседневная жизнь<br>после начала лечения<br>рабепразолом? | 75<br>(75–75)              | 100<br>(75–100)            | =0,06                         |
| Пациенты<br>с эзофагитом,<br>лечившиеся<br>4 нед. (n = 21) | 5. Удовлетворенность<br>пациента лечением<br>рабепразолом                             | 60<br>(60–80)              | 80<br>(80–100)             | <0,001                        |
|  | 6. Как изменилась Ваша<br>повседневная жизнь<br>после начала лечения<br>рабепразолом? | 75<br>(75–75)              | 100<br>(100–100)           | =0,005                        |
| Критерий<br>Манна – Уитни:                                 | р <sub>1-3</sub>  | =0,08                      | –                          |                               |
|  | р <sub>1-5</sub>  | =0,07                      | –                          |                               |
|  | р <sub>3-5</sub>  | =0,84                      | =0,12                      |                               |
|  | р <sub>2-4</sub>  | =0,16                      | –                          |                               |
|  | р <sub>2-6</sub>  | =0,48                      | –                          |                               |
|  | р <sub>4-6</sub>  | =0,32                      | =0,23                      |                               |

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи критериев Манна – Уитни и Вилкоксона.

исследовании при лечении 497 пациентов с эзофагитом, что частота рецидивов патологии на дозе рабепразола в 20 мг 1 раз в сутки была равна 11%, на дозе 10 мг/сут – 23% ( $p = 0,005$ ), у лиц, принимавших плацебо, – 63% ( $p < 0,001$ ). Терапия рабепразолом в течение 5 лет не сопровождалась клинически значимыми побочными явлениями [19]. В этой связи полученные данные о высокой эффективности Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки у пациентов с НЭРБ и эзофагитом соответствуют ранее проведенным исследованиям.

С нашей точки зрения, следует выделить позитивную динамику показателей качества жизни у пациентов в текущем исследовании. Известно, что качество жизни у больных с ГЭРБ ухудшается в равной или даже большей степени в сравнении с пациентами с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, артритами и т. д. [20], поэтому оптимизация качества жизни является одной из главных задач ведения таких пациентов [4]. Ранее было показано,

что синдром перекреста ГЭРБ с диспепсией и СРК является фактором риска рефрактерной к ИПП ГЭРБ [21], в связи с чем данные о недостаточном ответе у больных с синдромом перекреста на лечение Разо® являются логичными. По всей видимости, эта группа пациентов заслуживает особого внимания и нуждается в применении индивидуального подхода к терапии. Хороший эффект Разо®, полученный при лечении пациентов с ГЭРБ с ожирением, заслуживает внимания, т. к. избыточная масса тела является одним из значимых факторов риска ГЭРБ [2]. Следует подчеркнуть, что в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ГЭРБ назначение рабепразола относится к числу наиболее эффективных методов лечения этого заболевания [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В итоге проведенного исследования была получена высокая эффективность препарата Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки для терапии больных с ГЭРБ: через 4 нед.

лечения ответ составил 94,4% у пациентов с НЭРБ и 90,5% у больных эзофагитом в стадиях А и В. Терапия Разо® сопровождалась выраженным улучшением у больных ГЭРБ по всем параметрам качества жизни, к которым относились общее состояние здоровья, физическое функционирование, жизненная активность, социальное функционирование, психическое здоровье и общее эмоциональное состояние. После 4 нед. терапии пациенты выразили достоверное удовлетворение итогами применения Разо® для лечения ГЭРБ. Можно предположить, что у пациентов с ГЭРБ и синдромом перекреста с другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта целесообразно применять ИПП более длительными курсами, а также назначать препараты, влияющие на моторные нарушения. Мы полагаем, что рабепразол может быть препаратом выбора для лечения больных ГЭРБ с ожирением [23].



Поступила / Received 01.03.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2022  
Принята в печать / Accepted 18.03.2022

## Список литературы / References

1. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E., CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984–994. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>.
2. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
3. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45–50. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
4. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Y.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2011;83(1):45–50. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
5. Fass R., Boeckxstaens G.E., El-Serag H., Rosen R., Sifrim D., Vaezi M.F. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):55. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00287-w>.
6. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E. et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. <https://doi.org/10.1111/nmo.14075>.
7. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M., Lambiase C., Pancetti A., Berti G. et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765061. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765061>.
8. Jung D.H., Huh C.W., Lee S.K., Park J.C., Shin S.K., Lee Y.C. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):165–175. <https://doi.org/10.5056/jnm20161>.
9. Vakili 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>.
10. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., Quigley E.M., Tytgat G.N. et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80(2):74–88. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16928254/>.
11. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., Quigley E.M., Tytgat G.N. et al. Non-erosive reflux disease – defining the entity and delineating the management. *Digestion*. 2008;78(Suppl. 1):1–5. <https://doi.org/10.1159/000151248>.
12. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
13. Mearin F., Lacy B.E., 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>.
14. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L., Armstrong D., Galmiche J.P. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172–180. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2.172>.
15. Miner P.J., Orr W., Filippone J., Jokubaitis L., Sloan S. Rabeprazole in non-erosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1332–1339. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12094846/>.
16. Kahrilas P.J., Miner P., Johanson J., Mao L., Jokubaitis L., Sloan S. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2005;50(11):2009–2018. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-3000-3>.
17. Miwa H., Sasaki M., Furuta T., Koike T., Habu Y., Ito M. et al. Efficacy of rabeprazole on heartburn symptom resolution in patients with non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease: a multicenter study from Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(1):69–77. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03350.x>.
18. Cutler A., Robinson M., Murthy A., Delemos B. Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):338–345. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0864-7>.
19. Caos A., Moskovitz M., Dayal Y., Perdomo C., Niecstro R., Barth J. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3081–3088. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11095321/>.
20. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(3):193–202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x>.
21. Becher A., El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(6):618–627. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04774.x>.
22. Dickman R., Boaz M., Aizic S., Beniashvili Z., Fass R., Niv Y. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(4):387–394. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.4.387>.

22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.  
Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
23. Pace F., Coudsy B., DeLemos B., Sun Y., Xiang J., LoCoco J. et al. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(10):845–851. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834991b7>.

### Информация об авторах:

**Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

**Черепнин Михаил Александрович**, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; [mikhail.cherepnin@yandex.ru](mailto:mikhail.cherepnin@yandex.ru)

**Васютин Александр Викторович**, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «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)

**Тонких Юлия Леонгардовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «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)

**Каспаров Эдуард Вильямович**, д.м.н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера, заместитель директора, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; [clinic@impn.ru](mailto:clinic@impn.ru)

**Масленникова Надежда Анатольевна**, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; [frosya19751@rambler.ru](mailto:frosya19751@rambler.ru)

**Павлова Надежда Викторовна**, к.м.н., медицинский отдел, ООО «Др. РеддиС Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; [Nadezhda.Pavlova@drreddys.com](mailto:Nadezhda.Pavlova@drreddys.com)

### 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, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

**Mikhail A. Cherepnin**, Junior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [mikhail.cherepnin@yandex.ru](mailto:mikhail.cherepnin@yandex.ru)

**Alexandr V. Vasyutin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

**Julia L. Tonkikh**, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

**Edward V. Kasparov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Deputy Director, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; [clinic@impn.ru](mailto:clinic@impn.ru)

**Nadezhda A. Maslennikova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenevsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [frosya19751@rambler.ru](mailto:frosya19751@rambler.ru)

**Nadezhda V. Pavlova**, Cand. Sci. (Med.), Medical Department, Dr. Reddy’s Laboratories Ltd; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; [Nadezhda.Pavlova@drreddys.com](mailto:Nadezhda.Pavlova@drreddys.com)

# Клинико-сонографические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и коморбидной гастроинтестинальной патологии

**В.В. Горбань**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>, [gorbanvv@mail.ru](mailto:gorbanvv@mail.ru)

**Э.В. Матвеева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1585-8814>, [evmatveeva74@mail.ru](mailto:evmatveeva74@mail.ru)

**Е.В. Горбань**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>, [msgorban@mail.ru](mailto:msgorban@mail.ru)

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

<sup>2</sup> Клиника «Евромед» ООО «Современные диагностические технологии»; 350004, Россия, Краснодар, ул. Калинина, д. 201

<sup>3</sup> Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2

## Резюме

**Введение.** Рост сочетанных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) заболеваний диктует необходимость разработки методических подходов для ранней амбулаторной диагностики коморбидных гастроинтестинальных состояний общедоступными методами, включая трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ).

**Цель** – определить значимые сонографические параметры поражения толстой кишки у больных с полиморбидной ГЭРБ, ассоциированные с сопутствующими клиническими и метаболическими изменениями, для улучшения транссиндромной диагностики на амбулаторном приеме.

**Материалы и методы.** Были обследованы 150 амбулаторных больных с ГЭРБ (60 мужчин и 90 женщин) со средним возрастом  $40,2 \pm 3,1$  года. Всем пациентам проведены клинико-лабораторное обследование, эзофагогастроэзофагоскопия, колоноскопия, УЗИ желудочно-кишечного тракта с расчетом объема гастроэзофагеального (ГЭ) рефлюктата.

**Результаты и обсуждение.** У больных ГЭРБ критерии, отражающие патологические состояния толстой кишки по данным колоноскопии и УЗИ, имели прямую корреляцию. Показаны статистически значимые взаимосвязи УЗ-признаков поражения различных сегментов толстой кишки с полом, возрастом больных, индексом массы тела, эрозивной рефлюксной болезнью и объемом ГЭ-рефлюктата, а также с недостаточностью лактазы и витамина D, наличием дрожжеподобных грибов и повышением уровня фекального кальпротектина.

**Выводы.** Практическая значимость работы заключается в возможности у больных ГЭРБ с коморбидной гастроинтестинальной патологией диагностировать морфофункциональные нарушения толстой кишки, ассоциированные не только с основным, но и с сопутствующими заболеваниями, УЗ-методом в месте оказания медицинской помощи. Тьюнинг гастроинтестинальной сонографии, направленный на немедленную интеграцию УЗ-изображений в план ведения пациентов, предполагает расширение транссиндромной диагностики и обоснование терапевтической тактики на амбулаторном приеме.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, колоноскопия, толстая кишка, коморбидность, лактаза, витамин D, кальпротектин

**Для цитирования:** Горбань В.В., Матвеева Э.В., Горбань Е.В. Клинико-сонографические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и коморбидной гастроинтестинальной патологии. *Медицинский совет.* 2022;16(7):36–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-36-43>.

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

## Clinical and sonographic parallels of gastroesophageal reflux disease and comorbid gastrointestinal pathology

**Vitaly V. Gorban**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>, [gorbanvv@mail.ru](mailto:gorbanvv@mail.ru)

**Eleanora V. Matveeva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1585-8814>, [evmatveeva74@mail.ru](mailto:evmatveeva74@mail.ru)

**Elena V. Gorban**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>, [msgorban@mail.ru](mailto:msgorban@mail.ru)

<sup>1</sup> Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup> Euromed Clinic by Modern diagnostic technologies LLC; 201, Kalinin St., Krasnodar, 350004, Russia

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh partisan St., Krasnodar, 350012, Russia

## Abstract

**Introduction.** The growth of gastrointestinal diseases associated with gastroesophageal reflux disease (GERD) dictates the need to develop methodological approaches for early outpatient diagnosis of comorbid gastrointestinal conditions using generally available methods, including transabdominal ultrasound (USR).

**Aim.** To determine significant sonographic parameters of colon lesions in patients with polymorbid GERD, associated with clinical and metabolic concomitant changes, in order to improve transsyndromic diagnosis at an outpatient appointment.

**Materials and methods.** The study included 150 outpatients with GERD (60 men and 90 women) with an average age of  $40.2 \pm 3.1$  years old. All patients underwent clinical and laboratory examination, esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy, ultrasound of the gastrointestinal tract with the calculation of the volume of gastroesophageal (GE) refluctate.

**Results and discussion.** In patients with GERD, the criteria reflecting the pathological conditions of the colon according to the data of colonoscopy and ultrasound had a direct correlation. Statistically significant relationships between ultrasound signs of lesions of various segments of the colon with gender, age of patients, body mass index, erosive reflux disease and the volume of GE refluctate, as well as with lactase and vitamin D deficiency, the presence of yeast-like fungi and an increase in the level of fecal calprotectin are shown.

**Conclusions.** The practical significance of the work lies in the possibility of diagnosing morphofunctional disorders of the colon in GERD patients with comorbid gastrointestinal pathology, associated not only with the main, but also with concomitant diseases by the ultrasound technique at the place of medical care. Tuning of gastrointestinal sonography, aimed at the immediate integration of ultrasound images into the patient management plan, involves the expansion of transsyndromic diagnostics and the substantiation of therapeutic tactic at an outpatient appointment.

**Keywords:** ultrasound, colonoscopy, colon, comorbidity, lactase, vitamin D, calprotectin

**For citation:** Gorban V.V., Matveeva E.V., Gorban E.V. Clinical and sonographic parallels of gastroesophageal reflux disease and comorbid gastrointestinal pathology. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-36-43>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность – значимая проблема для всех отраслей клинической медицины. Исходя из того что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) редко встречается как монозаболевание, истинный уровень ее распространенности остается недоказанным. У значительной части больных ГЭРБ нередко сочетается с другой патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–3], а у пациентов пожилого возраста с ГЭРБ может одновременно диагностироваться от 5 до 8 нозологических форм заболеваний [1, 3], включая широко распространенные синдромы недостаточности лактазы, дефицита витамина D, которые могут сопрягаться с поражением толстой кишки. Исходя из ключевой задачи обеспечения доступной и высококачественной медицинской помощи населению, в клинической гастроэнтерологии имеет большое значение разработка комплексной методики ранней транснозологической и транссиндромной ультразвуковой (УЗ) диагностики. Применяемые для этого инвазивные процедуры имеют ограничения, включая наличие противопоказаний со стороны пациента, отсутствие дорогостоящего оборудования, вероятность лучевого воздействия. При этом ультразвуковое исследование (УЗИ) пищеводно-желудочного перехода не включено в рекомендации экспертного уровня [4, 5]. Однако постоянное совершенствование методик УЗИ ЖКТ [6, 7], включая сонографическую оценку дистальных отделов толстой кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [8], а также при сочетанных нарушениях пищеводно-желудочного перехода и толстой кишки [9, 10], допускает необходимость проведения УЗИ толстого кишечника с использованием диагностических параметров, адаптированных к месту первичного оказания медицинской помощи.

**Цель исследования** – определить значимые сонографические параметры поражения толстой кишки у больных с коморбидной ГЭРБ, ассоциированные с клинической и метаболической транссиндромной патологией для улучшения диагностики и обоснования терапевтической тактики на амбулаторном приеме.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках НИОКР кафедры поликлинической терапии с 2018 по 2021 г. в соответствии с принципами Хельсинской декларации и было одобрено локальным актом этического комитета Кубанского государственного медицинского университета №81 от 11.10.2019 г. От пациентов было получено письменное информированное согласие, а также согласие на обработку персональных данных. В исследование были включены 150 амбулаторных больных поликлиник Краснодара (60 мужчин и 90 женщин) со средним возрастом  $40,2 \pm 3,1$  года.

**Критерии включения:** больные с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) с эзофагитом и коморбидной гастроинтестинальной патологией в возрасте от 18 до 60 лет включительно. ГЭРБ диагностировали на основании изжоги и (или) кислой регургитации (не реже 1 раза в нед. в течение последних 12 мес.) и клинических проявлений в виде эпигастральной/загрудинной боли и данных эзофагогастроскопии [11].

**Критерии исключения:** хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, инфекционные болезни, онкологические и психические заболевания, цирроз печени, постоперационные заболевания ЖКТ, беременность и лактация.

Всем пациентам были проведены опрос с оценкой статуса табакокурения и употребления алкоголя, физикальное обследование, антропометрия с расчетом индекса массы тела (ИМТ), общеклинические и биохимические исследования, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, УЗИ ЖКТ, а также эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия (КС). ИМТ выше  $25 \text{ кг/м}^2$  расценивали как повышенную массу тела,  $30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$  – ожирение 1-й степени;  $35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$  – ожирение 2-й степени. В анализе крови уровень холекальциферола ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , референсные значения  $30\text{--}150 \text{ нг/мл}$ ) определяли высокоэффективной жидкостной хроматографией. Определение в крови полиморфизма  $13910\text{T}>\text{C}$  и  $22018\text{T}>\text{C}$  гена *MCM6* – генетического маркера лактазной недостаточности (генотип *CC* – полная неспособность усвоения лактозы, *TC* – частичная) проводи-

ли с использованием термоциклера для амплификации нуклеиновых кислот CFX96C1000. Содержание кальпротектина в кале (в норме от 5 до 50 мкг/г) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на иммунологическом анализаторе Multiskan FC. При уровне кальпротектина менее 50 мкг/г исключался диагноз «язвенный колит». Наличие дрожжеподобных грибов в кале выявляли при помощи газового хромато-масс-спектрометра «Маэстро-αМС» и бактериологическим методом. *Helicobacter pylori* определяли дыхательным уреазным тестом.

По эндоскопическим признакам выделяли следующие степени изменения слизистой оболочки (СО) пищевода и рефлюкс-эзофагита (РЭ): N – нормальная СО (0 баллов); M – минимальное воспаление (0,5 балла); A – наличие одной продольной эрозии СО менее 5 мм длиной (1 балл); B – наличие более одной продольной эрозии СО более 5 мм длиной (2 балла); C – продольные и поперечные эрозии СО, занимающие менее 3/4 периметра пищевода (3 балла); D – продольные и поперечные эрозии СО, занимающие более 3/4 периметра пищевода (4 балла). При наличии РЭ степеней A – D диагностировали ЭРБ, а при наличии изменений СО пищевода степеней N – M диагностировали неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) [11]. При КС выделяли поверхностные (сосудистый рисунок размытый, небольшая контактная кровоточивость, гиперемия, налет фибрина и отечность СО) и глубокие изменения (сосудистый рисунок отсутствует, выраженная спонтанная кровоточивость СО, эрозии, изъязвления СО).

УЗИ ЖКТ проводилось при соблюдении принципа ALARA (As Low As Reasonably Achievable – настолько низко, насколько разумно достижимо) на сканере экспертного уровня с использованием мультисигментных датчиков после соответствующей подготовки и заключалось в осмотре нижнего пищеводного сфинктера и желудка через 10 мин после наполнения желудка кипяченой водой с количественным расчетом объема рефлюктата по математической формуле:  $Vol = \pi / 6 \times a \times b \times d$ , где  $a$  – расстояние (высота) регургитирующей струи,  $b$  – длинная ось эллипса,  $d$  – короткая ось эллипса. Определялась площадь сечения в зоне максимального расширения просвета пищевода. УЗИ дополнялось осмотром толстой кишки с оценкой толщины, эхоструктуры и васкуляризации стенок (табл. 1) [12, 13, с. 225–227, 14]. Данные мультипараметрического УЗИ полых органов ЖКТ сопоставляли с результатами ЭГДС и КС.

Выявленные при УЗИ структурные изменения стенки ободочной кишки (табл. 2) были разделены на две степени: неглубокие диффузные (толщина менее 5 мм, повышение индекса резистентности (ИР) картируемых сосудов  $\geq 0,66 < 0,7$ ) и глубокие диффузные (утолщение стенки  $\geq 5$  мм, ИР  $\geq 0,7$ ) [15–17].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 StatSoft, Inc., а также Wizard: Statistics & Analysis (США). Гипотеза нормальности кумулятивного распределения в выборках проверялась по критерию Колмогорова – Смирнова. Критерием уровня статистической значимости в группах сравнения с нормальным распределением являлся критерий Стьюдента с 95%-м доверительным интервалом

● **Таблица 1.** Нормативы УЗ-параметров толстой кишки  
● **Table 1.** Standards for ultrasound parameters of the colon

| Параметр                       | Отдел толстой кишки | Норматив  |
|--------------------------------|---------------------|---|
| Толщина стенки                 | Ободочная кишка     | $\leq 5$ мм   |
| Дифференцировка стенки на слои | Ободочная кишка     | Отчетливое дифференцирование слоев [12, 13, с. 225–227]         |
| Васкуляризация стенки          | Ободочная кишка     | Отсутствие картируемых локусов [13, 14]                         |
| Гаустрация стенки              | Ободочная кишка     | Высота складки 8–14 мм, длина гаустры 19–28 мм [13, с. 225–227] |
| Толщина стенки                 | Сигмовидная кишка   | $\leq 4$ мм [13, с. 225–227]                                    |
| Дифференцировка стенки на слои | Сигмовидная кишка   | Отчетливое дифференцирование слоев [12]                         |
| Васкуляризация стенки          | Сигмовидная кишка   | Отсутствие картируемых локусов [13, 14]                         |
| Толщина стенки                 | Прямая кишка        | $\leq 5$ мм [13]  |

● **Таблица 2.** УЗ-критерии патологических изменений толстой кишки  
● **Table 2.** Ultrasound criteria for pathological changes in the colon

| Степень изменения стенки кишечника | Ультразвуковые признаки   |
|------------------------------------|---|
| Неглубокие диффузные изменения     | Толщина менее 5 мм, картирование локусов кровотока до 5 сигналов на $см^2$ [15], повышение индекса резистентности (ИР) картируемых сосудов $\geq 0,66$ [16] |
| Глубокие диффузные изменения       | Утолщение стенки $\geq 5$ мм, картирование локусов кровотока более 5 сигналов на $см^2$ [16], ИР $\geq 0,7$   |
| Гипотонический тип моторики        | Снижение частоты складок при увеличении длины гаустр – сглаженность гаустрации [17, с. 23]  |
| Спастический тип моторики          | Увеличение частоты складок при сокращении длины гаустр – симптом частогокола [17, с. 20]  |
| Выявление внутреннего геморроя     | Стенка прямой кишки имеет конусовидные/округлые однородные образования средней эхогенности без сигналов кровотока [17, с. 31]                               |

( $p < 0,05$ ). Оценка значимости статистических различий между качественными переменными проверялась с помощью  $\chi^2$  Пирсона. При проверке наличия равенств средних, медиан, дисперсий в группах с количественными показателями применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Независимые выборки оценивали с помощью непараметрических критериев Краскелла – Уоллиса, Манна – Уитни. Линейную корреляцию осуществляли методом Пирсона. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим данным среди 150 пациентов было 47 (31,3%) с ЭРБ степеней A – C (25 мужчин и 22 женщины) и 103 (68,7%) – с НЭРБ степеней N – M (35 мужчин и 68 женщин). Транснозологическая коморбидность ГЭРБ включала

● **Таблица 3.** Общая характеристика пациентов  
● **Table 3.** General characteristics of patients

| Показатель   | 1-я группа – НЭРБ (n = 103) | 2-я группа – ЭРБ (n = 47) | P     |
|--|-----------------------------|---------------------------|-------|
| Возраст, годы                                      | 39,0 ± 3,4                  | 42,2 ± 4,3                | 0,051 |
| Кислая регургитация, %                             | 59 (57,3%)                  | 25 (53,2%)                | 0,64  |
| Эпигастральная боль, %                             | 58 (56,3%)                  | 35 (74,5%)                | 0,034 |
| Изжога, %  | 75 (72,8%)                  | 34 (72,3%)                | 0,952 |
| Табакокурение (более 1 сигареты в день), %         | 53 (50,9%)                  | 25 (53,2%)                | 0,844 |
| Употребление алкоголя (ежедневно), %               | 65 (63%)                    | 30 (63,8%)                | 0,663 |
| Индекс массы тела 25,0 кг/м <sup>2</sup> и выше, % | 49 (47,6%)                  | 28 (59,6%)                | 0,173 |
| Дефицит холекальциферола, %                        | 100 (97%)                   | 46 (98%)                  | 0,782 |
| Уровень кальпротектина более 50 нг/мл, %           | 39 (38%)                    | 27 (57,4%)                | 0,034 |
| Дефицит лактазы СС-генотипа, %                     | 31 (30%)                    | 9 (19%)                   | 0,159 |
| Дефицит лактазы ТС-генотипа, %                     | 33 (32%)                    | 19 (40,4%)                | 0,317 |
| Дрожжеподобные грибки, %                           | 85 (82,5%)                  | 41 (87,2%)                | 0,071 |
| Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, %           | 19 (18,4%)                  | 19 (40,4%)                | 0,002 |
| Геморрой, %  | 56 (54,4%)                  | 28 (59,6)                 | 0,551 |
| Долихосигма, %                                     | 19 (18,5%)                  | 6 (12,8%)                 | 0,387 |
| Воспалительные заболевания кишечника, %            | 16 (15,5 %)                 | 13 (27,7%)                | 0,081 |
| Дивертикулы сигмовидной кишки, %                   | 9 (8,7%)                    | 4 (8,5%)                  | 0,963 |

избыточную массу тела у 43 (47,0%) пациентов, ожирение 1-й степени – у 24 (16%) и 2-й – у 7 (4,7%), метаболическую ассоциированную жировую болезнь печени – у 42 (28%), грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) – у 38 (25,3%), язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки – у 18 (12%), геморрой – у 84 (56%), ВЗК – у 29 (19,3%), дивертикулы сигмовидной кишки – у 13 (8,7%) больных.

Группы больных ЭРБ и НЭРБ были сопоставимы по возрасту, частотам изжоги и кислой регургитации, ИМТ, наличию таких факторов риска, как табакокурение, употребление алкоголя, а также дефициту холекальциферола и лактазной недостаточности (СС-генотипа и ТС-генотипа). Однако среди пациентов с ЭРБ, по сравнению с НЭРБ, чаще наблюдались симптом эпигастральной боли и ГПОД, а также патологическое увеличение уровня фекального кальпротектина (табл. 3).

При сопоставлении КС и сонографических диагностических критериев поражения толстой кишки нами выявлены прямые коррелятивные взаимосвязи, касающиеся ее различных отделов (табл. 4).

Проведенный анализ гендерных особенностей выявил, что среди обследованных больных ГЭРБ с коморбидной патологией ЖКТ прием алкоголя был характерен в большей степени для мужчин, чем для женщин ( $z$ -score,  $p = 0,015$ ; ранговая корреляция,  $p = 0,003$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,003$ ).

● **Таблица 4.** Прямая корреляция колоноскопических и сонографических диагностических критериев поражения толстой кишки  
● **Table 4.** Direct correlation of colonoscopic and sonographic diagnostic criteria for colon lesions

| Критерии ультразвукового исследования        | Признаки колоноскопии | Статистические показатели   |
|--|-----------------------|---|
| Толщина стенки ободочной кишки               | Колит                 | t-test, $p < 0,001$ , $t(150) = 3,735$ ; коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,003$                                      |
| Толщина стенки ободочной кишки               | Сигмоидит             | ANOVA, $p = 0,004$ , $F(2, 150) = 5,727$ ; коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,004$ ; Краскелла – Уоллиса, $p = 0,004$ |
| Индекс резистентности стенки ободочной кишки | Сигмоидит             | Коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,001$ , $r(150) = 0,294$ ; t-test, $p < 0,001$ ; Манна – Уитни, $p < 0,001$         |
| Толщина стенки ободочной кишки               | Проктит               | t-test, $p < 0,001$ , $t(150) = 4,031$ ; коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,001$ ; Манна – Уитни, $p < 0,001$         |
| Индекс резистентности стенки ободочной кишки | Проктит               | Коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,001$ , $r(150) = 0,310$ ; t-test, $p = 0,005$ ; Манна – Уитни, $p = 0,001$         |
| Толщина стенки сигмовидной кишки             | Сигмоидит             | ANOVA, $p < 0,001$ , $F(2, 150) = 9,469$ ; коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса, $p < 0,001$ |
| Толщина стенки прямой кишки                  | Проктит               | t-test, $p < 0,001$ , $t(150) = 10,245$ ; Манна – Уитни, $p < 0,001$  |

При этом для лиц, употребляющих алкоголь, по сравнению с не употребляющими определялась статистически значимая более выраженная толщина стенки сигмовидной кишки по данным УЗИ (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,036$ ).

Что касается возраста, то у обследованной группы больных, помимо прямой корреляции его значения с величиной ИМТ (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p < 0,001$ ) и выраженностью рефлюкс-эзофагита (t-test,  $p = 0,025$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,041$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,024$ ), ассоциированного с величиной объема ГЭ-рефлюктата (ANOVA,  $p < 0,001$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p < 0,001$ ), была выявлена статистически значимая ассоциация возраста с уровнем кальпротектина (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,025$ ; ANOVA,  $p = 0,037$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,036$ ) (рис.).

Исходя из того что кальпротектин является одним из маркеров воспалительного процесса в кишечнике, оправданным явилось сопоставление возраста с УЗ-критериями поражения различных отделов толстой кишки. Была выявлена прямая корреляция значения возраста и таких УЗ-показателей поражения толстой кишки, как толщина стенки ободочной (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,008$ ; ANOVA,  $p = 0,005$ ), сигмовидной (ANOVA,  $p = 0,006$ ; коэффициент

корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,008$ ) и прямой кишки (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p < 0,001$ ), признаки колита (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,006$ ;  $t$ -test,  $p = 0,046$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,030$ ) и проктита при КС ( $t$ -test,  $p < 0,001$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,001$ ; Манна – Уитни,  $p < 0,001$ ), расширение вен тазового дна при УЗИ (ANOVA,  $p = 0,024$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,008$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,026$ ).

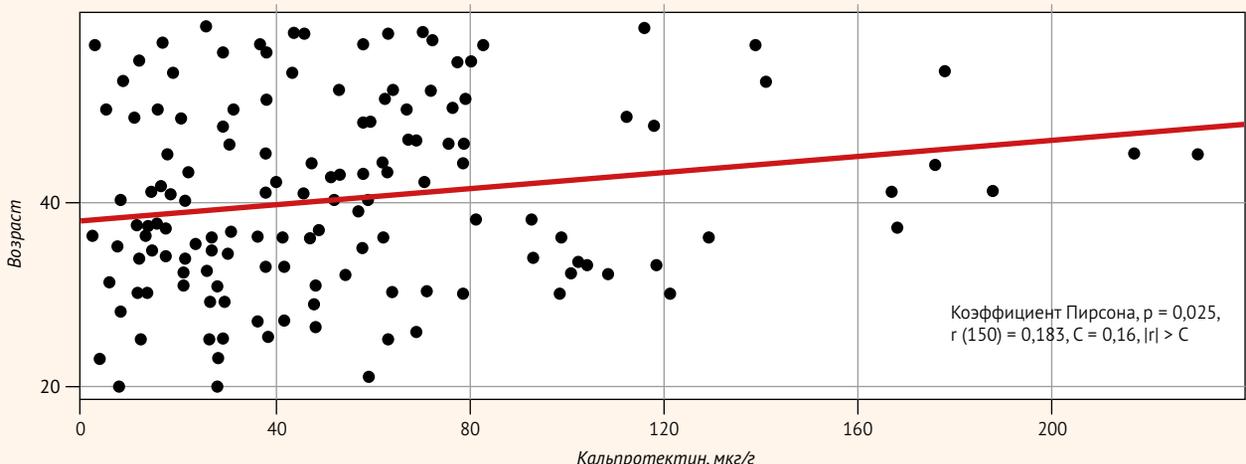
Повышение значений ИМТ прямо коррелировало с объемом ГЭР (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,005$ ; ANOVA,  $p = 0,038$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,021$ ), толщиной стенки ободочной (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,008$ ; ANOVA,  $p = 0,004$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,004$ ), сигмовидной (ANOVA,  $p < 0,001$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,001$ ) и прямой кишки (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p < 0,001$ ), КС-признаками колита ( $t$ -test,  $p = 0,005$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,012$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,003$ ), сигмоидита (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,030$ ) и проктита (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,007$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,002$ ), более выраженного у женщин ( $z$ -score,  $p = 0,005$ ), а также с наличием геморроя ( $t$ -test,  $p = 0,027$ ; коэффициент ранговой корреляции,  $p = 0,044$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,044$ ) и расширенными венами тазового дна (ANOVA,  $p = 0,007$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,006$ ), также более выраженными у женщин ( $\chi^2$ ,  $p = 0,015$ ).

У 66 из 150 (44%) больных ГЭРБ с коморбидной гастроинтестинальной патологией наблюдалось повышение уровня кальпротектина. Последующее детальное изучение транссиндромных гастроинтестинальных взаимосвязей позволило выявить прямую корреляцию значений кальпротектина не только с наличием ЭРБ, но и с возрастом (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,025$ ; ANOVA,  $p = 0,036$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,013$ ), наличием дрожжеподобных грибков ( $t$ -test,  $p = 0,008$ ; коэффициент ранговой корреляции,  $p = 0,005$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,006$ ), толщи-

ной стенки ободочной (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p < 0,001$ ), сигмовидной (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p < 0,001$ ) и прямой кишки по данным УЗИ (Краскелла – Уоллиса,  $p < 0,001$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ), величиной ИР ободочной (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p < 0,001$ ) и сигмовидной кишки (ANOVA,  $p < 0,001$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p < 0,001$ ), признаками колита ( $t$ -test,  $p = 0,008$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,005$ ), сигмоидита (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p < 0,001$ ), долихосигмы (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ) и проктита по данным КС ( $t$ -test,  $p < 0,001$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; Манна – Уитни,  $p < 0,001$ ), а также лимфаденопатией брыжейки ( $t$ -test,  $p < 0,001$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ , Манна – Уитни,  $p < 0,001$ ) и расширением вен тазового дна по УЗ-параметрам (Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,002$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,043$ ).

Наличие дрожжеподобных грибков обнаружило прямую корреляцию с ИМТ (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,040$ ), кальпротектином (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,008$ ; ANOVA,  $p = 0,024$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,026$ ), инфицированностью *Helicobacter pylori* (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,021$ ), значением ИР ободочной кишки (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,002$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,001$ ), наличием долихосигмы (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,035$ ), толщиной стенки сигмовидной (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,024$ ) и прямой кишки по данным УЗИ (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,032$ ), ИР сигмовидной кишки (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,029$ ; ANOVA,  $p = 0,026$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,029$ ), сигмоидитом (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,005$ ; ANOVA,  $p = 0,013$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,014$ ), долихосигмой (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,022$ ) и проктитом по данным КС ( $t$ -test,

● **Рисунок.** Прямая корреляция возраста и величины кальпротектина  
 ● **Figure.** Direct correlation of the age and size of calprotectin



$p < 0,001$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,001$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,001$ ), а также наличием геморроя по УЗ-параметрам (коэффициент ранговой корреляции,  $p = 0,047$ ;  $t$ -test,  $p = 0,047$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,047$ ).

Признаки лактазной недостаточности, обнаруженные у 92 (61,3%) из 150 пациентов по данным полиморфизма гена МСМ6 (СС-генотип и ТС-генотип), имели прямую корреляцию с женским полом ( $t$ -test,  $p = 0,024$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,030$ ; коэффициент ранговой корреляции,  $p = 0,030$ ), с ИМТ (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,042$ ), наличием долихосигмы по УЗ-параметрам (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,008$ ), а также с объемом ГЭ-рефлюктата (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,009$ ) по УЗ-критериям. При этом объем ГЭ-рефлюктата ассоциировался не только с дефицитом лактазы (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,009$ ), но и по данным УЗИ со степенью РЭ ( $t$ -test,  $p < 0,001$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,001$ ; Манна – Уитни,  $p < 0,001$ ), толщиной стенки ободочной кишки (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,016$ ), ИР ободочной кишки (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,005$ ; ANOVA,  $p = 0,020$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,025$ ), толщиной стенки прямой кишки (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,007$ ; ANOVA,  $p = 0,024$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,012$ ), а также проктитом по данным КС ( $t$ -test,  $p = 0,027$ ; коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,029$ ; Манна – Уитни,  $p = 0,016$ ).

У подавляющего большинства (97,3%) обследованных больных с транссиндромной гастроинтестинальной патологией был выявлен дефицит холекальциферола. При этом обращали на себя внимание статистически значимые корреляции между дефицитом витамина D<sub>3</sub> и наличием изжоги (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,001$ ), а также большей степенью ИР ободочной кишки (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,013$ ; ANOVA,  $p = 0,054$ ; Краскелла – Уоллиса,  $p = 0,030$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная у больных ГЭРБ значительная гастроинтестинальная полиморбидность, включающая до 8 заболеваний ЖКТ в разных сочетаниях (от 3 до 5 в пересчете на одного больного), согласуется с литературными данными о растущем уровне полиморбидности у больных гастроэнтерологического профиля [1, 4]. При этом у больных с ЭРБ по сравнению с НЭРБ увеличение уровня фекального кальпротектина настораживает в отношении возможного поражения толстой кишки. Результаты проведенных нами клинико-лабораторных транссиндромных сопоставлений коррелируют с данными литературы в части наличия дефицита кишечной лактазы у 70% населения планеты [18], клинические проявления которой – поносы, абдоминальные боли, вздутие живота – требуют терапевтической коррекции [19].

Кроме того, как и в нашей работе, результаты крупных исследований свидетельствуют о высокой распространенности дефицита витамина D во всем мире [20], достигающей уровня 75% среди взрослого населе-

ния [21], чаще у пожилых людей [21–23], среди которых у лиц с ожирением она приближается к 90% [24]. Имеются данные о том, что дефицит 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> способствует развитию ожирения из-за снижения скорости апоптоза в адипоцитах [25], провоцирует старение и ассоциированные с возрастом заболевания [26–28], включая неалкогольную жировую болезнь печени [29]. Согласно литературным данным, витамин D, обладая плейотропными функциями регуляции кишечной микробиоты, клеточной пролиферации и апоптоза в кишечнике [30], действует как иммуномодулятор и препятствует развитию мальабсорбции и воспалительных заболеваний, включая ВЗК [31–33]. При этом было доказано, что уровень витамина D [34] имеет обратное соотношение с уровнем фекального кальпротектина как маркера кишечного воспаления [35–37]. Полученные результаты исследования подтверждают положение о том, что для раннего выявления воспаления СО кишечника необходимы определение фекального кальпротектина [38] и проведение КС.

Однако несмотря на свою безоговорочную полезность, КС имеет некоторые недостатки: она дорогостоящая, обременительна для пациента, требует много времени, а также связана с некоторыми рисками осложнений [39]. Обнаруженные нами у больных с коморбидной ГЭРБ определенные транссиндромные взаимосвязи между возрастом, полом, ИМТ, наличием дрожжеподобных грибов, лактазной недостаточностью и дефицитом витамина D, а также с повышением концентрации фекального кальпротектина поднимают вопрос о возможности выявления ранних изменений толстой кишки в зависимости от наличия вышеуказанных факторов при помощи трансабдоминального УЗИ даже на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. В этой связи актуализация новых методических подходов для проведения УЗИ на амбулаторном этапе требует стандартизации диагностических параметров, касающихся, в частности, ликвидации разногласий в оценке аномальной толщины стенки разных сегментов толстой и тонкой кишки [12, 14].

Необходимо отметить, что сопоставление признаков поражения отдельных сегментов толстой кишки по параметрам УЗИ с данными КС не нашли должного отражения в научной литературе. Между тем по нашим данным такие клинические признаки, как возраст, избыточная масса тела и ожирение, превышение концентрации фекального кальпротектина и наличие дрожжеподобных грибов, прямо коррелировали с патологическими сонографическими изменениями во всех отделах толстой кишки и расширением вен тазового дна. Употребление алкоголя мужчинами ассоциировалось с утолщением сигмовидной кишки; дефицит витамина D – с повышенным ИР ободочной кишки; лактазная недостаточность – с женским полом, величиной ИМТ, наличием долихосигмы и объемом ГЭ-рефлюктата по УЗ-параметрам.

С определенной долей ограничений наша работа отражает тенденцию к расширению протокола получения, интерпретации и клинической интеграции УЗ-изображений в месте оказания медицинской помощи [40].

## Выводы

Более чем у 2/3 больных ГЭРБ с коморбидной гастроинтестинальной патологией наблюдается дефицит лактазы, витамина D, а также наличие дрожжеподобных грибов и увеличение уровня кальпротектина.

Апробированные в работе трансабдоминальные сонографические параметры, отражающие морфофункциональное состояние толстой кишки и имеющие прямую корреляцию с данными КС, можно рассматривать в качестве индикаторов поражения различных отделов толстой кишки на этапе первичной амбулаторной диагностики, ассоциированные не только с основным, но и с сопутствующими заболеваниями и синдромами.

В ходе исследования получены прямые коррелятивные связи УЗ-признаков поражения различных сегментов толстой кишки с полом, возрастом больных, ИМТ, формой ГЭРБ и объемом ГЭ-рефлюктата, а также с наличием полиморбидной патологии.

Патологические изменения толстой кишки по данным УЗИ были ассоциированы с недостаточностью лактазы, витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола), наличием дрожжеподобных грибов и повышением уровня кальпротектина.

Поскольку основную квалифицированную медицинскую помощь население получает в условиях амбулаторной медицины, тюнинг гастроинтестинальной УЗ-методики, направленный на немедленную интеграцию УЗ-изображений в план ведения пациентов, ожидаемо должен привести не только к расширению транссиндромной диагностики и обоснованию терапевтической тактики при коморбидной ГЭРБ, но и к оптимальной реализации профессиональных возможностей и мотивации врачей к работе в первичном звене здравоохранения.



Поступила / Received 11.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.12.2021

Принята в печать / Accepted 26.12.2021

## Список литературы / References

1. Горбань В.В., Корочанская Н.В., Горбань Е.В. Патологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни коморбидной с заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(6):15–21. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/899>.
2. Gorban V.V., Korochanskaya N.V., Gorban E.V. Pathophysiological aspects of gastroesophageal reflux disease, comorbid with diseases of the upper gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(6):15–21. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/899>.
3. Katzka D.A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):767–776. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.015>.
4. Шербенков И.М., Стасева И.В. Полиморбидный пациент: в фокусе гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Consilium Medicum*. 2018; 20(8):24–31. <https://omnidocctor.ru/upload/iblock/f93/f93c3b1e802a6f0d5b97e011d7bd7467.pdf>.
5. Shcherbenkov I.M., Staseva I.V. Multimorbid patient: gastro-esophageal reflux disease in focus. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):24–31. <https://omnidocctor.ru/upload/iblock/f93/f93c3b1e802a6f0d5b97e011d7bd7467.pdf>.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
7. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
8. 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>.
9. Kucharzik T., Wittig B.M., Helwig U., Börner N., Rössler A., Rath S., Maaser C. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):535–542.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.040>.
10. Suhara H., Hirooka Y., Kawashima H., Ohno E., Ishikawa T., Nakamura M. et al. Transabdominal ultrasound elastography of the esophagogastric junction predicts reflux esophagitis. *J Med Ultrason (2001)*. 2019;46(1):99–104. <https://doi.org/10.1007/s10396-018-0890-1>.
11. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardzizzone S., Armuzzi A., Barreiro-de Acosta M. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>.
12. Keller J., Bassotti G., Clarke J., Dinning P., Fox M., Grover M. et al. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):291–308. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.7>.
13. El-Sathy M., Gilja O.H., Hatlebakk J.G. Overlapping of irritable bowel syndrome with erosive esophagitis and the performance of Rome criteria in diagnosing IBS in a clinical setting. *Mol Med Rep*. 2019;20(1):787–794. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10284>.
14. 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>.
15. Atkinson N.S.S., Bryant R.V., Dong Y., Maaser C., Kucharzik T., Maconi G. et al. How to perform gastrointestinal ultrasound: Anatomy and normal findings. *World J Gastroenterol*. 2017;23(38):6931–6941. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i38.6931>.
16. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. (ред.). *Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей: в 5 т. Т. 1: Ультразвуковая диагностика заболеваний органов брюшной полости*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 240 с.
17. Trufanov G.E., Ryzanov V.V. (eds.). *Practical ultrasound diagnostics: Guide for doctors: in 5 vols. Vol. 1: Ultrasonic diagnosis of diseases of the abdominal cavity*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 240 p. (In Russ.)
18. Novak K.L., Nylund K., Maaser C., Petersen F., Kucharzik T., Lu C. et al. Expert Consensus on Optimal Acquisition and Development of the International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score (IBUS-SAS): A Reliability and Inter-rater Variability Study on Intestinal Ultrasonography in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(4):609–616. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa216>.
19. Nylund K., Maconi G., Hollerweger A., Ripolles T., Pallotta N., Higginson A. et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound. *Ultraschall Med*. 2017;38(3):e1–e15. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115853>.
20. Na Y., Zhou J., Xiao X.M., Zhang W.X., Gao H.L., Wang Y. et al. Assessment of Crohn's disease activity by Doppler sonography. *Saudi Med J*. 2017;38(4):391–395. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.4.17855>.
21. Шмырин А.Н. *Ультразвуковая диагностика заболеваний толстой кишки: атлас*. М.: Медпрактика-М; 2008. 48 с.
22. Shmyrin A.N. *Ultrasonic diagnosis of colon diseases: atlas*. Moscow: Medpraktika-M; 2008. 48 p. (In Russ.)
23. Forsgård R.A. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(2):273–279. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz104>.
24. Misselwitz B., Butter M., Verbeke K., Fox M.R. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019;68(11):2080–2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>.
25. Sowah D., Fan X., Dennett L., Hagtvedt R., Straube S. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17(1):519. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4436-z>.
26. Hansen K.E., Johnson M.G. An update on vitamin D for clinicians. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(6):440–444. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000288>.
27. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., Шубина Ю.Ф., Саприна Т.В., Никонova В.С. и др. Оценка обеспеченности витамином D в различные возрастные периоды. *Медицинский совет*. 2021;(12):294–303. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-294-303>.

- Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Zakharova I.N., Shubina Yu.F., Saprina T.V., Nikonova V.S. et al. Assessment of vitamin D supply at different age. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):294–303. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-294-303>.
23. D'Amelio P., Quacquarelli L. Hypovitaminosis D and Aging: Is There a Role in Muscle and Brain Health? *Nutrients*. 2020;12(3):628. <https://doi.org/10.3390/nu12030628>.
  24. Bosdou J.K., Konstantinidou E., Anagnostis P., Kolibianakis E.M., Goulis D.G. Vitamin D and Obesity: Two Interacting Players in the Field of Infertility. *Nutrients*. 2019;11(7):1455. <https://doi.org/10.3390/nu11071455>.
  25. Sergeev I.N. Vitamin D Status and Vitamin D-Dependent Apoptosis in Obesity. *Nutrients*. 2020;12(5):1392. <https://doi.org/10.3390/nu12051392>.
  26. Berridge M.J. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis. *J Physiol*. 2017;595(22):6825–6836. <https://doi.org/10.1113/jp274887>.
  27. Walsh J.S., Bowles S., Evans A.L. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(6):389–394. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371>.
  28. Gómez-Oliva R., Geribaldi-Doldán N., Domínguez-García S., Carrascal L., Verástegui C., Nunez-Abades P., Castro C. Vitamin D deficiency as a potential risk factor for accelerated aging, impaired hippocampal neurogenesis and cognitive decline: a role for Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):13824–13844. <https://doi.org/10.18632/aging.103510>.
  29. Zhang Z., Thorne J.L., Moore J.B. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(6):449–458. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000605>.
  30. Nair P., Venkatesh B., Center J.R. Vitamin D deficiency and supplementation in critical illness: the known knowns and known unknowns. *Crit Care*. 2018;22(1):276. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2185-8>.
  31. Tabatabaeizadeh S.A., Tafazoli N., Ferns G.A., Avan A., Ghayour-Mobarhan M. Vitamin D, the gut microbiome and inflammatory bowel disease. *J Res Med Sci*. 2018;23:75. [https://doi.org/10.4103/jrmsJ RMS\\_606\\_17](https://doi.org/10.4103/jrmsJ RMS_606_17).
  32. Fletcher J., Cooper S.C., Ghosh S., Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients*. 2019;11(5):1019. <https://doi.org/10.3390/nu11051019>.
  33. Battistini C., Ballan R., Herkenhoff M.E., Saad S.M.I., Sun J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):362. <https://doi.org/10.3390/ijms22010362>.
  34. Naderpoor N., Mousa A., Fernanda Gomez Arango L., Barrett H.L., Dekker Nitert M., de Courten B. Effect of Vitamin D Supplementation on Faecal Microbiota: A Randomised Clinical Trial. *Nutrients*. 2019;11(12):2888. <https://doi.org/10.3390/nu11122888>.
  35. Freeman K., Willis B.H., Fraser H., Taylor-Phillips S., Clarke A. Faecal calprotectin to detect inflammatory bowel disease: a systematic review and exploratory meta-analysis of test accuracy. *BMJ Open*. 2019;9(3):e027428. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027428>.
  36. Malik M.N., Rafae A., Durer C., Durer S., Anwer F. Faecal Calprotectin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Gastrointestinal Graft Versus Host Disease: A Systematic Review of Literature. *Cureus*. 2019;11(2):e4143. <https://doi.org/10.7759/cureus.4143>.
  37. Dominguez L.J., Farruggia M., Veronese N., Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021;11(4):255. <https://doi.org/10.3390/metabo11040255>.
  38. Heida A., Park K.T., van Rheenen P.F. Clinical Utility of Faecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):894–902. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001082>.
  39. Rokkas T., Portincasa P., Koutroubakis I.E. Faecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):299–306. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.273.pti>.
  40. Diaz-Gómez J.L., Mayo P.H., Koenig S.J. Point-of-Care Ultrasonography. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1593–1602. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1916062>.

#### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Горбань В.В., Матвеева Э.В.  
 Написание текста – Горбань В.В., Матвеева Э.В., Горбань Е.В.  
 Сбор и обработка материала – Матвеева Э.В., Горбань Е.В.  
 Статистическая обработка данных – Горбань Е.В., Матвеева Э.В., Горбань В.В.  
 Редактирование – Горбань В.В.

#### Contribution of authors:

Study concept and design – Vitaly V. Gorban, Eleanora V. Matveeva  
 Text development – Vitaly V. Gorban, Eleanora V. Matveeva, Elena V. Gorban  
 Collection and processing of material – Eleanora V. Matveeva, Elena V. Gorban,  
 Statistical processing – Vitaly V. Gorban, Eleanora V. Matveeva, Elena V. Gorban  
 Editing – Vitaly V. Gorban

#### Информация об авторах:

**Горбань Виталий Васильевич**, д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; [gorbanvv@mail.ru](mailto:gorbanvv@mail.ru)

**Матвеева Элеонора Викторовна**, аспирант кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач ультразвуковой диагностики, клиника «Евромед» ООО «Современные диагностические технологии»; 350004, Россия, Краснодар, ул. Калинина, д. 201; [evmatveeva74@mail.ru](mailto:evmatveeva74@mail.ru)

**Горбань Елена Витальевна**, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач ультразвуковой диагностики, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2; [msgorban@mail.ru](mailto:msgorban@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Vitaly V. Gorban**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; [gorbanvv@mail.ru](mailto:gorbanvv@mail.ru)

**Eleanora V. Matveeva**, Postgraduate Student of the Department of Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Doctor of Ultrasound Diagnostics, Euromed Clinic by Modern diagnostic technologies LLC; 201, Kalinin St., Krasnodar, 350004, Russia; [evmatveeva74@mail.ru](mailto:evmatveeva74@mail.ru)

**Elena V. Gorban**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Doctor of Ultrasound Diagnostics, Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh partisan St., Krasnodar, 350012, Russia; [msgorban@mail.ru](mailto:msgorban@mail.ru)

# Диспепсия: терминология, причины и факторы риска, тактика ведения пациентов

Л.А. Сюняева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9767-9619>, mukhtarovaliliya@yandex.ru

Н.В. Шульпекова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3628-2102>, nadshul@gmail.com

Т.Л. Лапина<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>, lapina\_t\_l@staff.sechenov.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> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

## Резюме

Уточнение термина «диспепсия» связано с развитием представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и разработкой и внедрением Римских критериев этих заболеваний. Диспепсия – это комплекс симптомов, относящихся к гастродуоденальной области и включающий боль и чувство жжения в эпигастриальной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение. Диспепсия широко распространена: около 20% взрослой популяции имеют данные симптомы. Важно отметить, что у большинства лиц с диспепсией (до 80%) с помощью традиционных диагностических методов органическая, системная или метаболическая причина симптомов не может быть идентифицирована, что свидетельствует о ее функциональной природе. У *H. pylori*-инфицированных пациентов с диспепсией симптомы могут быть связаны с гастритом в случае, если успешная эрадикация сопровождается устойчивой ремиссией (*H. pylori*-ассоциированная диспепсия). Если диспепсия сохраняется после этиологического лечения бактериального гастрита, следует поставить диагноз функциональной диспепсии. Особенностью функциональной диспепсии служат частый перекрест ее клинических вариантов (постпрандиальный дистресс-синдром – ППДС и синдром боли в эпигастрии – СБЭ) у одного пациента, а также частое сочетание с другими функциональными заболеваниями (например, синдром раздраженного кишечника – СРК) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Для симптоматического лечения функциональной диспепсии назначают препараты различных групп: для подавления кислотной продукции желудка, прокинетики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, а также новые для данного показания средства (Н1-блокаторы, будесонид). Эффективность ингибиторов протонной помпы, в т. ч. в комбинации с прокинетиками, обладает высоким уровнем научной доказательности.

**Ключевые слова:** неисследованная диспепсия, органическая диспепсия, хронический гастрит, *H. pylori*-ассоциированная диспепсия, функциональная диспепсия, ингибиторы протонной помпы, домперидон

**Для цитирования:** Сюняева Л.А., Шульпекова Н.В., Лапина Т.Л. Диспепсия: терминология, причины и факторы риска, тактика ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2022;16(7):44–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-44-51>.

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

# Dyspepsia: terminology, causes and risk factors, patient management

Liliya A. Syunyaeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9767-9619>, mukhtarovaliliya@yandex.ru

Nadezhda V. Shulpekova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3628-2102>, nadshul@gmail.com

Tatiana L. Lapina<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>, lapina\_t\_l@staff.sechenov.ru

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

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

## Abstract

Clarification of the term dyspepsia is associated with the development of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract (GIT) and the development and implementation of the Rome criteria for these diseases. Dyspepsia is a complex of symptoms related to the gastroduodenal region and includes epigastric pain and burning sensation, epigastric fullness after eating, and early satiety. Dyspepsia is widespread, with about 20% of the adult population having these symptoms. It is important to note that in the majority of individuals with dyspepsia (up to 80%), the organic, systemic or metabolic cause of symptoms cannot be identified using traditional diagnostic methods, indicating its functional nature. In *H. pylori*-infected patients with dyspepsia, symptoms may be associated with gastritis if successful eradication is followed by sustained remission (*H. pylori*-associated dyspepsia). If dyspepsia persists after etiological treatment of bacterial gastritis, a diagnosis of functional dyspepsia should be established. A feature of functional dyspepsia is the frequent overlap of its clinical variants (postprandial distress syndrome (PPDS) and epigastric pain syndrome (SBE) in one patient, as well as the frequent combination with other functional diseases (for example, irritable bowel syndrome (IBS)) and gastroesophageal reflux disease (GERD). For the symptomatic treatment of functional dys-

pepsia, drugs of various groups are prescribed: gastric acid suppressants, prokinetics, selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, as well as new drugs for this indication (H1 blockers, budesonide). The effectiveness of proton pump inhibitors, including in combination with prokinetics, has a high level of scientific evidence.

**Keywords:** uninvestigated dyspepsia, organic dyspepsia, chronic gastritis, *H. pylori*-associated dyspepsia, functional dyspepsia, proton pump inhibitors, domperidone

**For citation:** Syunyaeva L.A., Shulpekova N.V., Lapina T.L. Dyspepsia: terminology, causes and risk factors, patient management. *Meditsinsky Sovet*. 2022;16(7):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-44-51>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Термин «диспепсия» (от *греч.* dys – расстройство, нарушение и *perpis* – пищеварение) в историческом аспекте обозначал нарушения пищеварения любой этиологии и имел очень широкую трактовку. Важным шагом на пути к современному пониманию диспепсии стало соотнесение этого термина именно с верхними отделами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсию предложили определять как боль и дискомфорт в эпигастрии или верхней части живота, но включали в симптомы диспепсии также изжогу [1–3].

Дальнейшее уточнение определения диспепсии связано с развитием представлений о функциональных заболеваниях ЖКТ и разработкой и внедрением Римских критериев этих заболеваний. Римские критерии III и IV пересмотра (2006 и 2016 гг.) уже приводят современную трактовку диспепсии, которая прочно вошла в медицинскую литературу: диспепсия – это комплекс симптомов, относящихся к гастродуоденальной области ЖКТ, включающий боль и чувство жжения в эпигастриальной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение. Современное понятие диспепсии строго очерчено, каждый симптом имеет четкую характеристику (*табл.*) [4–7].

Для рассмотрения причин и факторов риска диспепсии, а также тактики лечения пациентов ниже мы подробнее остановимся на терминах «неисследованная диспепсия», «органическая диспепсия», «вторичная диспепсия», «функциональная диспепсия», «диспепсия, ассоциированная с *H. pylori*».

## ОТ НЕИССЛЕДОВАННОЙ ДИСПЕПСИИ К ОРГАНИЧЕСКОЙ ИЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Причины появления боли, жжения или переполнения в эпигастрии могут быть установлены только после лабораторного или инструментального обследования пациентов, которые предъявляют данные жалобы. На основании опросов или анкетирования можно судить о частоте симптомов диспепсии в популяции, не раскрывая их природу, таким образом, речь идет о т. н. неисследованной (необследованной) диспепсии. Распространенность неисследованной диспепсии чрезвычайно высока. В отечественном исследовании методом случайной выборки были отобраны и обследованы 1 382 человека (684 мужчин и 698 женщин, средний возраст 40,6 года), и распространенность неисследованной диспепсии среди них составила 21,1% (20,3% у мужчин и 21,9% у женщин; ОШ = 0,91; ДИ 0,70–1,18;  $p = 0,51$ ) [8]. При проведении интернет-опроса в 24 странах мира на соответствие жалоб критериям функциональной диспепсии она (по сути дела, неисследованная диспепсия) оказалась самым частым гастродуоденальным расстройством со средней частотой 7,2% (7,1–7,4%) [9]. Согласно данным метаанализа исследований, включавших 100 популяций и 312 415 обследованных лиц, средняя частота неисследованной диспепсии составила 20,8% (95% ДИ 17,8–23,9%). В зависимости от применявшихся дефиниций диспепсии ее распространенность, по разным данным, составила 1,8–57,0%. При использовании в качестве определения диспепсии «боль в верхней части живота или боль/дискомфорт в эпига-

● **Таблица.** Характеристика симптомов функциональной диспепсии [4, 6]

● **Table.** Characteristics of symptoms of functional dyspepsia [4, 6]

| Симптомы                                    | Определение   |
|---|---|
| Боли в эпигастрии                           | Под эпигастрием понимается область, расположенная между мечевидным отростком грудины и пупочной областью и ограниченная справа и слева соответствующими среднеключичными линиями. Некоторые больные могут интерпретировать свои жалобы не как боли, а как неприятные ощущения |
| Чувство жжения в эпигастрии                 | Представляет собой неприятные жгучие ощущения в эпигастриальной области   |
| Чувство переполнения в эпигастрии после еды | Представляет собой неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке   |
| Раннее насыщение                            | Чувство, что желудок переполняется вскоре после начала приема пищи независимо от объема съеденной пищи, в результате чего прием пищи не может быть завершен   |

стрии» ее частота в популяции оказалась 20,4% (95% ДИ 16,3–24,8%) [3]. Выявлены факторы риска неисследованной диспепсии: это женский пол [отношение шансов (ОШ) 1,24 (95% ДИ 1,13–1,36)], курение [ОШ 1,25 (95% ДИ 1,12–1,40)], прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [ОШ 1,59 (95% ДИ 1,27–1,99)] и инфекция *Helicobacter pylori* [ОШ 1,18 (95% ДИ 1,04–1,33)] [3].

Таким образом, симптомы диспепсии (неисследованная диспепсия) чрезвычайно широко распространены в популяции. Согласно Римским критериям IV пересмотра лица с неисследованной диспепсией могут быть разделены в зависимости от установления причины диспепсии. В первую очередь следует выделить пациентов с органической, или вторичной, диспепсией: у них органическая, системная или метаболическая причина симптомов может быть идентифицирована с помощью традиционных диагностических процедур. Кроме того, если заболевание, которое обуславливает боль и дискомфорт в эпигастрии, может быть вылечено или достигнута ремиссия, то и симптомы диспепсии уменьшаются или исчезают [5]. Причинами органической диспепсии служат язвенная болезнь, злокачественные новообразования, заболевания панкреатобилиарной зоны, эндокринные расстройства (например, сахарный диабет и диабетический гастропарез), последствия приема лекарств (например, гастропатия, индуцированная приемом НПВС). Диспепсия может наблюдаться у больных целиакией, системной склеродермией, пациентов с поражением желудка при болезни Менетрие, болезни Крона, амилоидозе, саркоидозе, хронической сердечной недостаточностью (конгестивная гастропатия), хронической почечной недостаточностью, гипер- и гипотиреозом, гиперпаратиреозом, хронической надпочечниковой недостаточностью, лучевой болезнью, постваготомическими расстройствами, а также у беременных [6].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по функциональной диспепсии предлагают тщательное первичное обследование пациентов с симптомами диспепсии. К основным методам диагностики относят клинический и биохимический анализы крови, анализ кала, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, диагностику инфекции *H. pylori*. При необходимости план обследования может быть расширен за счет дополнительных методов (рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, суточное мониторирование pH в пищеводе и желудке, методы исследования двигательной функции желудка, компьютерная томография и др.) [6]. Эти рекомендации существенно отличаются от Римских критериев IV пересмотра, которые считают возможным воздержаться от ЭГДС при соответствии диагностическим критериям функциональной диспепсии и отсутствии симптомов тревоги (например, похудание, лихорадка, кровотечение или анемия) [5]. Такой подход может привести к серьезным диагностическим ошибкам, поскольку ряд заболеваний (в частности, рак желудка) на ранних стадиях может протекать с диспепсией под маской функционального заболевания и без симптомов тревоги [6].

Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility (ESNM)) утвердило положение об обязательном проведении ЭГДС для диагноза функциональной диспепсии, что мы рассцениваем как важную рекомендацию для врачебной практики [10, 11]. К сожалению, следующий пункт нивелировал эту «обязательность». Эксперты ESNM постановили, что врачи первичного звена могут вести необследованных больных с диспепсией без проведения ЭГДС при отсутствии симптомов тревоги. Наоборот, наличие симптомов тревоги служит основанием для назначения ЭГДС [10, 11]. Японское общество гастроэнтерологии в обновленной версии клинических рекомендаций также рекомендует назначение ЭГДС пациентам с диспепсией при наличии симптомов тревоги [12].

У 80% лиц с неисследованной диспепсией не находят структурных объяснений симптомов, и этот факт служит основанием для рекомендаций отказаться от проведения ЭГДС при диспепсии [7]. Систематический обзор 2010 г., проработавший 240 исследований, у 5 389 пациентов с диспепсией в качестве наиболее частой эндоскопической находки называет эрозивный эзофагит (13,4%) и пептическую язву (8,0%) [13]. В ретроспективном исследовании 2021 г. из 1 358 пациентов с неисследованной диспепсией 35% были отнесены в группу низкого риска выявления эндоскопических находок – их возраст составил от 18 до 54 лет, отсутствовали симптомы тревоги и сочетанные заболевания, патологические изменения лабораторных показателей. В этой группе при ЭГДС не было выявлено ни одного случая онкологического заболевания, а значимые эндоскопические находки выявлены в 3,3% случаев [14].

Однако представленные выше данные не согласуются с исследованиями, выполненными в ряде других азиатских стран, и с клиническими рекомендациями для некоторых стран Юго-Восточной Азии. В ретроспективном исследовании, проведенном в Тайване, при ЭГДС, проведенной по поводу неисследованной диспепсии у 17 894 пациентов, рак желудка был обнаружен в 225 случаях (12,6 случая на 1000 ЭГДС). Из них 13,7% были моложе 45 лет, 7,6% – моложе 40. Симптомы тревоги были выявлены в 49,3% случаев рака желудка, у 50,7% симптомы были представлены только диспепсией [15]. Корейское общество нейрогастроэнтерологии и моторики в рекомендациях по функциональной диспепсии констатирует необходимость немедленной эндоскопии верхних отделов ЖКТ пациентам с диспепсией в возрасте 40 лет и старше для исключения органических заболеваний, включая злокачественные новообразования [16]. В качестве критерия обязательного эндоскопического исследования устанавливается достаточно молодой возраст [16].

Таким образом, для установления причины диспепсии и для диагностики функциональной диспепсии необходимо проведение лабораторного и инструментального обследования и ключевым методом диагностики служит ЭГДС. В случаях, когда традиционные диагностические процедуры не дают объяснение симптомам диспепсии, устанавливается диагноз функциональной диспепсии [5].

## H. PYLORI-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИСПЕПСИЯ

Вопрос о причинной связи инфекции *H. pylori* и симптомов диспепсии возник практически сразу после открытия бактерии и долгое время был предметом дискуссий. Инфекция *H. pylori* служит фактором риска неисследованной диспепсии [3, 10]. Согласно кокреновскому систематическому обзору по оценке эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* в лечении неязвенной (устаревшее название для функциональной) диспепсии при анализе 17 клинических исследований с числом пациентов 3 566 зафиксировано снижение относительного риска возникновения диспепсических жалоб у пациентов, прошедших эрадикацию *H. pylori* на 10% (95% CI = 6–14%), по сравнению с группой, получавшей плацебо. Число больных, которых необходимо лечить, составило 14 (95% ДТ 10–25). Таким образом, было показано, что положительный эффект антихеликобактерной терапии у больных функциональной диспепсией статистически значимый, хотя и незначительный [17].

Доклад Киотского консенсуса по хеликобактерному гастриту узаконил термин «*H. pylori*-ассоциированная диспепсия», в нем такому варианту диспепсии отводится место «отдельной единицы» (distinct entity) [18]. У *H. pylori*-инфицированных пациентов с диспепсией симптомы могут быть вызваны хеликобактерным гастритом в случае, если успешная эрадикация сопровождается устойчивой ремиссией. Если диспепсия сохраняется после этиологического лечения бактериального гастрита, следует поставить диагноз функциональной диспепсии [18].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по функциональной диспепсии предлагают обязательное тестирование инфекции *H. pylori*, проведение антихеликобактерного лечения и констатируют, что эрадикационная терапия у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии служит терапией первого выбора, позволяющей исключить из группы пациентов с функциональной диспепсией больных с диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori* [6].

Дискуссионный вопрос о взаимоотношении *H. pylori* и диспепсии сейчас можно считать решенным. Спорный по ряду других пунктов доклад Согласительного совещания Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики поддерживает практику ведения пациентов с диспепсией с обязательной диагностикой и лечением *H. pylori*:

- *H. pylori* служит причиной симптомов в подгруппе пациентов с диспепсией при нормальной эндоскопической картине;
- каждому пациенту с симптомами диспепсии следует провести диагностику *H. pylori* (неинвазивную или при ЭГДС);
- пациентов с диспепсией и *H. pylori*-положительным гастритом следует рассматривать как пациентов с функциональной диспепсией только в том случае, если симптомы сохраняются от 6–12 мес. после эрадикации;

■ пациентов с диспепсией и *H. pylori*-негативным гастритом следует рассматривать как пациентов с функциональной диспепсией;

■ *H. pylori*-положительным пациентам с функциональной диспепсией следует назначить эрадикационную терапию [10].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и эндоскопического общества РЭНДО по диагностике и лечению гастрита представляют взаимоотношения гастрита, неисследованной диспепсии и функциональной диспепсии. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*, с одной стороны, представлена как этиологическое лечение гастрита, с другой стороны, как наиболее эффективная мера профилактики рака желудка, имея в виду предраковые изменения и заболевания в исходе хронического хеликобактерного гастрита. Признается возможность сочетания хронического гастрита, в т. ч. после успешного излечения *H. pylori*, с функциональной диспепсией, что требует подбора различных лекарственных средств для купирования симптомов диспепсии и улучшения качества жизни пациентов [19].

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА

Под функциональной диспепсией понимают комплекс симптомов: боль и чувство жжения в эпигастральной области, ощущение переполнения ее после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев при их общей продолжительности не менее 6 мес. и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [5, 6]. Синдром боли в эпигастрии (СБЭ) характеризуется возникающими по меньшей мере один раз в неделю умеренными или выраженными болями или чувством жжения в эпигастральной области. Боли могут возникать после приема пищи, или исчезать после приема пищи, или возникать натощак, не локализируются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди. Постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) характеризуется возникающими чаще трех раз в неделю после еды при приеме пищи в обычном объеме чувством переполнения желудка или ранним насыщением. При наличии классических симптомов функциональной диспепсии отрыжка и тошнота не противоречат этому диагнозу [5, 6].

Причины функциональной диспепсии до конца не ясны. Очевидно, что существуют общие для различных функциональных заболеваний ЖКТ механизмы, которые включают нарушение моторики, дисрегуляцию оси «кишечник – головной мозг», нарушение целостности слизистой оболочки ЖКТ и изменения микробиоты различных биотопов [5, 11].

В качестве патогенетических факторов называют нарушение гастродуоденальной моторики и висцеральную гиперчувствительность, дискуссионным является значение кислотно-пептического фактора [5]. Доклад Согласительного совещания Европейского общества

нейрогастроэнтерологии и моторики считает доказанным в патогенезе функциональной диспепсии нарушение аккомодации желудка, замедленное опорожнение желудка, гиперчувствительность желудка к растяжению, а также нарушение обработки сигналов, поступающих из гастродуоденальной области, в центральной нервной системе [10, 11]. В указанном докладе эксперты не поддержали положение о патофизиологическом значении изменения желудочной секреции при функциональной диспепсии, несмотря на данные о том, что закисление двенадцатиперстной кишки может коррелировать с более выраженными симптомами диспепсии [10, 12, 20]. В клинических рекомендациях по функциональной диспепсии Японского общества гастроэнтерологии не исключают значение кислотного фактора [12]. Японские эксперты опираются на исследования, которые демонстрируют у больных при функциональной диспепсии ухудшение симптомов при инфузии кислоты в желудок, а также гиперсенситивность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к кислоте [21, 22].

В качестве факторов риска функциональной диспепсии следует назвать женский пол [3, 9, 10, 12].

Тревожность и депрессия часто ассоциированы с функциональной диспепсией [23–25].

Фактором риска возникновения функциональной диспепсии с высоким уровнем доказательности признаны острые желудочно-кишечные инфекции [10–12]. Согласно метаанализу 19 исследований частота функциональной диспепсии ( $n = 909$ ) после острого гастроэнтерита ( $n = 9\ 517$ ) у взрослых составила 9,55%. Отношение шансов постинфекционной функциональной диспепсии, возникшей через полгода и больше после острой инфекции, высчитана как 2,54 (95% ДИ 1,76–3,65), что сравнимо с широко известным фактом возникновения постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (СРК) (ОШ 3,51; 95% ДИ 2,05–6,00). С постинфекционной функциональной диспепсией связывают *Salmonella spp.*, *Escherichia coli O157*, *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia* и *Norovirus* [26].

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ: СИМПТОМАТИКА И УСТОЙЧИВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОЧЕТАНИЯ

Клиническая картина при функциональной диспепсии может быть достаточно вариабельной, выделение описанных выше клинических вариантов часто оказывается достаточно условным. Так, при оценке клинических вариантов согласно Римским критериям III у 25% участников анкетирования был установлен ППДС, у 8% – СБЭ, а у 67% (!) – их сочетание (перекрест). При оценке клинических вариантов согласно Римским критериям IV у 57% пациентов был диагностирован ППДС, у 8% – СБЭ, а группа сочетания ППДС и СБЭ сократилась до 35%, однако продолжает составлять существенную пропорцию пациентов [27]. В другом исследовании распределение клинических вариантов оказалось следующим: ППДС – 61%; СБЭ – 18%; сочетание клинических вариантов выявлено у пятой части обследованных лиц – 21% [28].

Общие патогенетические механизмы функциональных расстройств ЖКТ определяют их частое сочетание у одного пациента. В процитированном выше перекрестном исследовании ассоциация симптомов функциональной изжоги и СРК была характерна для всех клинических вариантов функциональной диспепсии, но особенно сильной она была именно при сочетании ППДС и СБЭ [28]. Типичным служит сочетание функциональной диспепсии и СРК. Перекрест различных клинических вариантов функциональной диспепсии и СРК установлен у 45% амбулаторных пациентов, которые на основании соответствия жалоб пациентов Римским критериям III и отсутствия «симптомов тревоги» предварительно соответствовали диагнозу функционального заболевания ЖКТ [29]. На основании стандартизированного анкетирования среди пациентов с функциональными расстройствами у 64% пациентов выявлен перекрест функциональной диспепсии и СРК, причем при выраженных симптомах функциональных заболеваний вероятность их сочетания возрастает. Возраст, пол и клинический вариант СРК не оказывали влияние на частоту перекреста с функциональной диспепсией [30].

Метаанализ 19 исследований ( $n = 18\ 173$ ) был посвящен оценке частоты СРК при функциональной диспепсии, которая составила 37% (95% ДИ 30–45%) по сравнению с лицами без диспепсии 7% (95% ДИ 5–10%). Частота перекреста в разных исследованиях колебалась от 15 до 42%. ОШ составило 8 (95% ДИ 5,74–11,16). Авторы сделали вывод о том, что у пациентов с функциональной диспепсией СРК встречается в 8 раз чаще, чем у лиц без СРК [31].

Другим устойчивым клиническим сочетанием является перекрест функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Согласно метаанализу в общей популяции их сочетание составляет 7,41% (ДИ = 4,55–11,84%), наличие симптомов функциональной диспепсии у пациентов с ГЭРБ встречается в 41,15% случаев (95% ДИ = 29,46–53,93%), наличие симптомов ГЭРБ у лиц с функциональной диспепсией – 31,32% (95% ДИ 19,43–46,29%) [32].

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ: ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Немедикаментозные подходы к ведению пациентов с функциональной диспепсией включают установление доверительных отношений между пациентом и врачом, изменение образа жизни и диетические рекомендации (более частые приемы пищи небольшими порциями и отказ от пищи с высоким содержанием жира), избегание нестероидных противовоспалительных препаратов, кофе, алкоголя и курения. Однако эти меры не прошли должного изучения и их эффективность вызывает сомнения [5]. Именно фармакотерапия рассматривается как основа ведения пациентов с функциональной диспепсией.

Применяют разные классы лекарственных средств:

- препараты для подавления кислотной продукции желудка (ингибиторы протонной помпы (ИПП), H<sub>2</sub>-блокаторы;

- прокинетики (итоприд, домперидон, цизаприд, акотиа-мид, буспирон, тандоспирон);
- «центральные нейромодуляторы» (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата норэпинефрина, трициклические антидепрессанты).

Рассматривается возможность назначения при функциональной диспепсии необычных для этого показания средств (Н1-блокаторы, будесонид) [7].

Ряд клинических рекомендаций от профессиональных сообществ из разных регионов мира начинается рассмотрение фармакотерапии с ИПП и прокинетиков, что отражает значимость именно этих препаратов в клинической практике [5, 6, 10, 12, 16]. Остановимся подробнее на концепции лечения диспепсии в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и эндоскопического общества РЭНДО по диагностике и лечению гастрита. Пациентам с хроническим гастритом и симптомами диспепсии (особенно такими, как боль и жжение в эпигастрии), в т. ч. в сочетании с функциональной диспепсией, в качестве симптоматического лечения рекомендуется проведение терапии ИПП. Пациентам с хроническим гастритом и симптомами диспепсии (особенно такими, как переполнение в эпигастрии и раннее насыщение), в т. ч. в сочетании с функциональной диспепсией, в качестве симптоматического лечения рекомендуется проведение терапии препаратами, обладающими прокинетическим эффектом [19]. Метаанализ 8 РКИ с участием 2 216 пациентов с ФД показал, что ИПП более эффективны, чем плацебо, с точки зрения облегчения симптомов (относительный риск 1,44; 95% ДИ 1,03–2,01) и полного купирования симптомов (относительный риск 1,26; 95% ДИ 1,07–1,49). Число больных, которых необходимо лечить (NNT), составило 9 (95% ДИ, 6–24) [16].

Выбор ИПП или прокинетического препарата в зависимости от клинического варианта функциональной диспепсии поддерживается Римскими критериями IV [5]. С другой стороны, некоторые клинические рекомендации выбор между ИПП или прокинетиками предлагают не основывать на определении ППДС или СБЭ [10, 33]. Это кажется оправданным с учетом частого перекреста ППДС и СБЭ [27, 28], изменчивости клинической картины у конкретного пациента. Правильным выбором представляется одновременное назначение ИПП и прокинетика, особенно с учетом частого сочетания с СРК и/или ГЭРБ.

В этой связи интерес представляет комбинированный препарат домперидон + омепразол (фиксированная комбинация омепразола 20 мг и домперидона модифицированного высвобождения 30 мг), который включен в рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита, дуоденита для пациентов с хроническим гастритом и симптомами диспепсии, в т. ч. в сочетании с функциональной диспепсией [19]. Домперидон, по механизму действия являющийся антагонистом дофаминовых рецепторов, в метаанализе продемонстрировал эффективность в уменьшении симптомов диспепсии (относительный риск 7,0; 95% ДИ 3,6–16) [34]. Однако такие нежелательные явления, как

увеличение интервала Q-T и связанный с этим риск возникновения нарушений ритма сердца (особенно при одновременном приеме препаратов, метаболизирующихся, как и домперидон, с помощью системы CYP3A4), привели к ограничению показаний к назначению домперидона и продолжительности лечения [6]. Домперидон с пролонгированным высвобождением позволяет принимать препарат один раз в день вместо трехразового приема. При этом отсутствуют пиковые значения концентраций домперидона, возможные при использовании его обычных лекарственных форм, что снижает вероятность проявления нежелательных дозозависимых явлений. Концентрация домперидона в плазме крови на фоне применения фиксированной комбинации омепразола 20 мг с домперидоном модифицированного высвобождения 30 мг не выходит за пределы однократной дозы 10 мг, что позволяет назначать Омез® ДСР для курсового лечения симптомов диспепсии [35]. Важно отметить, что этот комбинированный препарат может быть назначен при неисследованной диспепсии для скорейшего облегчения симптомов, когда для диагноза органической или функциональной диспепсии требуется проведение обследования. Единственным ограничением в данной ситуации может быть только выбор метода диагностики инфекции *H. pylori*. При отсутствии указания на ранее проведенную эрадикационную терапию может быть выбран серологический метод определения антител к *H. pylori* класса IgG, назначение Омеза ДСР не окажет влияние на его диагностическую точность. При выборе других методов диагностики *H. pylori* целесообразно их проведение до назначения Омеза ДСР [19].

Приверженность пациента к лечению признана ключевым фактором, определяющим его эффективность. Комплаенс можно улучшить с помощью высокотехнологичной комбинации нескольких активных веществ в одной таблетке, что упрощает режим фармакотерапии. Систематический обзор доказал, что высокая приверженность к назначению политаблетки по сравнению с назначением нескольких лекарственных средств зарегистрирована в 56 проанализированных исследованиях (84%) из 67 [36]. Омез® ДСР с однократным приемом в течение суток обеспечивает высокий комплаенс, особенно по сравнению с назначением по отдельности ИПП и средства с прокинетическим эффектом.

Назначение Омеза ДСР также имеет преимущества при сочетании функциональной диспепсии с ГЭРБ. В рандомизированном контролируемом исследовании при амбулаторном ведении пациентов с ГЭРБ сравнивали эффективность и безопасность комбинированного препарата домперидон + омепразол с монотерапией омепразолом в течение 8 нед. лечения. Эффективность Омеза ДСР для полного купирования симптомов рефлюкса составила 83,3% по сравнению с 43,3%, среднее число дней без изжоги 23 по сравнению с 12. Важно отметить, что 70% пациентов исходно предъявляли жалобы на боль в эпигастрии, которая также была успешно купирована при курсовой терапии. Нежелательных явлений не было зафиксировано [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильное понимание термина «диспепсия» и выполнение необходимого обследования позволяет установить причину диспепсии и поставить правильный клинический диагноз. Диагностика инфекции *H. pylori* и проведение эрадикационной терапии *H. pylori* – стандарт ведения пациента с диспепсией, при этом эрадикация инфекции *H. pylori* для хронического гастрита служит этиотропной терапией. Купирование диспепсии после

эрадикации *H. pylori* позволяет идентифицировать *H. pylori*-ассоциированную диспепсию. Для гастрита с симптомами диспепсии и для функциональной диспепсии разработана симптоматическая терапия. Эффективность ингибиторов протонной помпы, в т. ч. в комбинации с прокинетики, обладает высоким уровнем научной доказательности.



Поступила / Received 21.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2022

Принята в печать / Accepted 10.04.2022

## Список литературы / References

- Colin-Jones D.G., Bloom B., Bodemar G., Crean G., Freston J., Gugler R. Management of dyspepsia: Report of a working party. *Lancet*. 1988;331:576–579. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2894503>.
- Elliott N., Steel A., Leech B., Peng W. Design characteristics of comparative effectiveness trials for the relief of symptomatic dyspepsia: A systematic review. *Integr Med Res*. 2021;10(2):100663. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100663>.
- 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>.
- 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>.
- Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123>.
- Ivashkin V.T., Maev 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123>.
- Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689–1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30469-4).
- Цуканов В.В., Васиutin A.V., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Смирнова О.В. Синдром перекреста неисследованной диспепсии и изжоги в промышленном центре Восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):21–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-21-30>.
- Tsukanov V.V., Vasiutin A.V., Tonkikh J.L., Kasparov E.V., Smirnova O.V. Uninvestigated Dyspepsia and Heartburn Overlap Syndrome at Industrial Hub of Eastern Siberia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):21–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-21-30>.
- Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
- Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P. et al. 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>.
- Шептулин А.А., Сторонова О.А., Румянцева Д.Е. Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии (2020): все ли точки над i уже расставлены? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):40–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-40-45>.
- Sheptulin A.A., Storonova O.A., Rumiyanseva D.E. Consensus Meeting of European Society of Neurogastroenterology and Motility on Functional Dyspepsia (2020): Have We Dotted All the 'i's? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-40-45>.
- Miwa H., Nagahara A., Asakawa A., Arai M., Oshima T., Kasugai K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(2):47–61. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01843-7>.
- Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):830–837.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.05.031>.
- Halasz J.B., Burak K.W., Dowling S.K., Murray B., Williams J., Misra T. et al. Do Low-Risk Patients With Dyspepsia Need a Gastroscopy? Use of Gastroscopy for Otherwise Healthy Patients With Dyspepsia. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;5(1):32–38. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwab017>.
- Liou J.M., Lin J.T., Wang H.P., Huang S.P., Lee Y.C., Shun C.T. et al. The optimal age threshold for screening upper endoscopy for uninvestigated dyspepsia in Taiwan, an area with a higher prevalence of gastric cancer in young adults. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(7):819–825. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(05\)00366-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(05)00366-4).
- 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>.
- Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Harris A., Innes M. et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD002096. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002096.pub4>.
- 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>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.
- Lee K.J., Demarchi B., Demedts I., Sifrim D., Raeymaekers P., Tack J. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(9):1765–1773. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30822.x>.
- Oshima T., Okugawa T., Tomita T., Sakurai J., Toyoshima F., Watari J. et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):175–182. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04918.x>.
- Ishii M., Kusunoki H., Manabe N., Kamada T., Sato M., Imamura H. et al. Duodenal hypersensitivity to acid in patients with functional dyspepsia-pathogenesis and evaluation. *J Smooth Muscle Res*. 2010;46(1):1–8. <https://doi.org/10.1540/jmsr.46.1>.
- De la Roca-Chiapas J.M., Solis-Ortiz S., Fajardo-Araujo M., Sosa M., Córdova-Fraga T., Rosa-Zarate A. Stress profile, coping style, anxiety, depression, and gastric emptying as predictors of functional dyspepsia: a case-control study. *J Psychosom Res*. 2010;68(1):73–81. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.05.013>.
- Aro P., Talley N.J., Johansson S.E., Agréus L., Ronkainen J. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study. *Gastroenterology*. 2015;148(5):928–937. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.039>.

25. Jones M.P., Oudenhove L.V., Koloski N., Tack J., Talley N.J. Early life factors initiate a 'vicious circle' of affective and gastrointestinal symptoms: a longitudinal study. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(5):394–402. <https://doi.org/10.1177/2050640613498383>.
26. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(2):177–188. <https://doi.org/10.1111/apt.13006>.
27. Van den Houte K., Carbone F., Goelen N., Schol J., Masuy I., Arts J. et al. Effects of Rome IV Definitions of Functional Dyspepsia Subgroups in Secondary Care. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(8):1620–1626. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.043>.
28. 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).
29. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бенишвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта – синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(4):14–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23>.
- Ivashkin V.T., Poluektova Ya.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Benishvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(4):14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23>.
30. von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci.* 2019;64(2):480–486. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5343-6>.
31. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(5):401–409. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.020>.
32. Geeraerts A., Van Houtte B., Clevers E., Geysen H., Vanuysel T., Tack J., Pauwels A. Gastroesophageal Reflux Disease-Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together? *Am J Gastroenterol.* 2020;115(8):1167–1182. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000619>.
33. Moayyedi P., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):988–1013. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.154>.
34. Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):689–696. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03521.x>.
35. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С., Цуканов В.В. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;5(5):4–18. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605/600>.
- Lazebnik L.B., Alekseenko S.A., Lyalyukova E.A., Samsonov A.A., Bordin D.S., Tsukanov V.V. et al. Guidelines on primary patient management in dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;5(5):4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605/600>.
36. Baumgartner A., Drame K., Geutjens S., Airaksinen M. Does the Polypill Improve Patient Adherence Compared to Its Individual Formulations? A Systematic Review. *Pharmaceutics.* 2020;12(2):190. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020190>.
37. Marakhouki K.Y., Karaseva G.A., Ulasivich D.N., Marakhouki Y.K. Omeprazole-Domperidone Fixed Dose Combination vs Omeprazole Monotherapy: A Phase 4, Open-Label, Comparative, Parallel Randomized Controlled Study in Mild to Moderate Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2017;10:1179552217709456. <https://doi.org/10.1177/1179552217709456>.

#### Информация об авторах:

**Сюняева Лилия Абдулхаковна**, клинический ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [mukhtarovaliliya@yandex.ru](mailto:mukhtarovaliliya@yandex.ru)

**Шульпекова Надежда Владимировна**, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; [nadshul@gmail.com](mailto:nadshul@gmail.com)

**Лапина Татьяна Львовна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [lapina\\_t\\_l@staff.sechenov.ru](mailto:lapina_t_l@staff.sechenov.ru)

#### Information about the authors:

**Liliya A. Syunyaeva**, Resident Doctor, Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [mukhtarovaliliya@yandex.ru](mailto:mukhtarovaliliya@yandex.ru)

**Nadezhda V. Shulpekova**, Resident Doctor, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; [nadshul@gmail.com](mailto:nadshul@gmail.com)

**Tatiana L. Lapina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [lapina\\_t\\_l@staff.sechenov.ru](mailto:lapina_t_l@staff.sechenov.ru)

# Тактика ведения пациента с неалкогольной жировой болезнью печени, протекающей на фоне полиорганной патологии пищеварительного тракта: клиническое наблюдение

**А.М. Осадчук**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235>, a.m.osadchuk2020mail.ru

**Н.А. Фадеева**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>, chuevana@mail.ru

**И.Д. Лоранская**<sup>1</sup>, [gastromapo@yandex.ru](mailto:gastromapo@yandex.ru)

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9

## Резюме

Препараты глицирризиновой кислоты (ГК) и урсодезоксихолевой (УДХК) являются эффективными средствами лечения различных форм неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), протекающей на фоне дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Однако их эффективность в терапии хологенной диареи и рефлюкс-гастрита недостаточно изучена. В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с хологенной диареей и рефлюкс-гастритом, в т. ч. у лиц с ожирением и НАЖБП. Предполагается, что сочетанное назначение ГК и УДХК способно сопровождаться взаимным потенцированием эффекта препаратов. В статье представлен клинический случай пациента с НАЖБП, ожирением, дислипидемией, ГЭРБ, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы, связанной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, рефлюкс-гастритом и хологенной диареей. Показано, что ГЭРБ, рефлюкс-гастрит и хологенная диарея развились в отдаленном периоде после холецистэктомии. При этом назначение комплексного препарата, содержащего ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), позволило купировать проявления типичного рефлюксного синдрома у пациентов с рефрактерной к ингибиторам протонной помпы формой ГЭРБ, рефлюкс-гастрита, диарейного синдрома, ассоциированного с избытком поступления в кишечник желчных кислот, улучшить параметры липидного профиля. Показано, что назначение препарата ГК (35 мг) и УДХК (250 мг) позволяет улучшить параметры кишечного микробиома, показатели липидного обмена, что может использоваться при лечении пациентов с атерогенной дислипидемией. При этом пациенты с коморбидной патологией, включающей НАЖБП, ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит, хологенную диарею и дислипидемию, требуют длительной поддерживающей терапии препаратом ГК (35 мг) и УДХК (250 мг).

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, рефлюкс-гастрит, хологенная диарея

**Для цитирования:** Осадчук А.М., Фадеева Н.А., Лоранская И.Д. Тактика ведения пациента с неалкогольной жировой болезнью печени, протекающей на фоне полиорганной патологии пищеварительного тракта: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2022;16(7):52–58. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-52-58>.

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

# Tactics of managing a patient with fatty liver disease coursing in the background of a polyorgan digestive tract: clinical observation

**Alexey M. Osadchuk**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235>, a.m.osadchuk2020mail.ru

**Nina A. Fadeeva**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>, chuevana@mail.ru

**Irina D. Loranskaya**<sup>1</sup>, [gastromapo@yandex.ru](mailto:gastromapo@yandex.ru)

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

<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Health Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

## Abstract

Preparations of glycyrrhizic acid (GA) and ursodeoxycholic acid (UDCA) are effective in the treatment of various forms of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) occurring against the background of duodeno-gastroesophageal reflux. However, their effectiveness in the treatment of hologenic diarrhea and reflux gastritis has not been

sufficiently studied. Currently, there are no clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with hologenic diarrhea and reflux gastritis, including those with obesity and NAFLD. It is assumed that the combined administration of GA and UDCA can be accompanied by a mutual potentiation of the effect of the drugs. The article presents a clinical case of a patient with NAFLD, obesity, dyslipidemia, GERD, refractory to treatment with proton pump inhibitors, associated with duodenogastroesophageal reflux, reflux gastritis and hologenic diarrhea. It was shown that GERD, reflux gastritis, and hologenic diarrhea developed in the long-term period after cholecystectomy. At the same time, the appointment of a complex preparation containing GA (35 mg) and UDCA (250 mg) made it possible to stop the manifestations of a typical reflux syndrome in patients with a form of GERD refractory to proton pump inhibitors, reflux gastritis, and diarrheal syndrome associated with an excess of bile acids, improve lipid profile parameters. It has been shown that the administration of GA (35 mg) and UDCA (250 mg) can improve the parameters of the intestinal microbiome and lipid metabolism, which can be used in the treatment of patients with atherogenic dyslipidemia. At the same time, patients with comorbid pathology, including NAFLD, GERD, reflux esophagitis, hologenic diarrhea, and dyslipidemia require long-term maintenance therapy with GA (35 mg) and UDCA (250 mg).

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, gastroesophageal reflux disease, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, reflux gastritis, hologenic diarrhea

**For citation:** Osadchuk A.M., Fadeeva N.A., Loranskaya I.D. Tactics of managing a patient with fatty liver disease coursing in the background of a polyorgan digestive tract: clinical observation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-52-58>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Статистические данные свидетельствуют о том, что с 1975 по 2016 г. распространенность ожирения во всем мире почти утроилась, и в настоящее время 11% мужчин и 15% женщин в мире страдают ожирением<sup>1</sup>. В России у 26,2% взрослого населения имеется диагноз ожирения [1]. Ожирение выступает фоновым заболеванием при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), желчнокаменной болезни (ЖКБ), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Так, показатели распространенности стеатоза и стеатогепатита составляют 15 и 3%, соответственно, у лиц без ожирения, 65 и 20% – у лиц с ожирением 1-й и 2-й степени и 85 и 40% – у пациентов с ожирением 3-й степени [2]. Считается, что НАЖБП определяется у 20–30% населения развитых стран и в ближайшее десятилетие может стать главной причиной трансплантации печени [3]. Наличие ожирения повышает риск развития ГЭРБ более чем в 1,5 раза [4]. Появление НАЖБП повышает риск развития ЖКБ в 1,7 раза [5]. При определенных показаниях холецистэктомия является эффективным способом лечения ЖКБ. Тем не менее у 10–40% больных после холецистэктомии определяется возобновление более билиарного типа [6, 7]. При этом холецистэктомия может служить причиной развития хологенной диареи, определяющейся у 8,5–17% больных, перенесших холецистэктомию [8, 9], что объясняется повышением количества желчных кислот в просвете кишечника после удаления желчного пузыря [10]. Кроме того, холецистэктомия достаточно часто сочетается с ГЭРБ, в т. ч. ее рефрактерной к ингибиторам протонной помпы формой. ГЭРБ может являться поздним проявлением постхолецистэктомического синдрома, возникающего не ранее чем через 6 мес. после холецистэкто-

мии [11, 12], что связано с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом [13, 14]. Интересным фактом является значительное увеличение частоты развития НАЖБП после выполненной холецистэктомии [15]. Препаратами выбора в лечении НАЖБП выступают гепатопротекторы, в т. ч. препараты глицирризиновой кислоты (ГК) и урсодезокси-холевой кислоты (УДХК). УДХК показала высокую эффективность в терапии НАЖБП и атерогенной дислипидемии у пациентов с ожирением [16]. УДХК эффективна в лечении дуоденогастрального [17] и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [18]. Интересным представляется дозозависимая способность УДХК предотвращать апоптоз эпителиальных клеток пищевода, желудка [19] и кишечника, подавлять воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки при колите, уменьшать концентрацию цитотоксичных желчных кислот, способствовать восстановлению кишечной микрофлоры и активности кишечных дисахаридаз [20–22]. Сходные с УДХК фармакологические эффекты оказывает и ГК. Так, ГК обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектом, что предупреждает прогрессирование НАЖБП, купирует явления холестаза [23, 24]. В настоящее время накоплен опыт использования корня солодки, содержащего большое количество ГК, для купирования воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и снижения кислотности желудочного сока [25]. Описаны результаты исследования, в соответствии с которым солодка оказывала значимое положительное влияние на выраженность клинических симптомов и качество жизни пациентов с синдромом диспепсии [25] и ГЭРБ [26, 27]. ГК, подобно УДХК, обладает иммуномодулирующим эффектом, способствует восстановлению кишечной микрофлоры и нормализации кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот [28]. В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с хологенной диареей и рефлюкс-гастритом, в т. ч. у лиц с ожирением и НАЖБП, нередко

<sup>1</sup> WHO. Obesity and overweight. 1 April 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=Facts%20about%20overweight%20and%20obesity&text=In%202016%2C%2039%25%20of%20adults,tripled%20between%201975%20and%202016>.

являющимися проявлениями постхолецистэктомического синдрома. С одной стороны, это создает трудности для своевременной диагностики и лечения этих страданий, но с другой – дает большую свободу специалистам в выборе тактики лечения таких больных. Следует предпочесть сочетание назначения ГК и УДХК способно сопровождаться потенцированием эффекта как ГК, так и УДХК. При этом достигнутый фармакологический эффект будет большим при использовании комбинации данных препаратов по сравнению с применением только одного из них. Таким образом, учитывая высокую актуальность проблемы терапии пациентов с НАЖБП, ГЭРБ, холерной диареей и рефлюкс-гастритом после холецистэктомии и порой недостаточную эффективность лечения данной коморбидной патологии, мы представляем опыт применения комплексного препарата, содержащего ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), в лечении данной патологии.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной К., 61 год, предъявляет жалобы на ежедневную изжогу (3 балла по шкале Likert), горечь во рту в утренние часы (2 балла по шкале Likert), тошноту (1 балл по шкале Likert), умеренные боли в эпигастриальной области, преимущественно после приема пищи, оцениваемые по шкале Likert в 2 балла, нарушение стула – кашицеобразный стул (3–5 раз в сутки) желтоватого цвета, оцененный по шкале Likert в 2 балла, вздутие живота (3 балла по шкале Likert). При оценке симптомов была использована пятибалльная шкала Likert, где 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – слабовыраженный симптом, который не влияет на повседневную активность, 2 балла – умеренно выраженный симптом, причиняющий беспокойство, 3 балла – выраженный симптом, причиняющий сильное беспокойство, 4 балла – очень выраженный симптом, причиняющий очень сильное беспокойство.

Из анамнеза известно, что считает себя больным с 2014 г., когда стали появляться подобные жалобы. В 2016 г. при выполнении ультразвукового исследования органов брюшной полости был диагностирован хронический калькулезный холецистит. В мае 2018 г. в связи с повторяющимися рецидивами хронического калькулезного холецистита была выполнена холецистэктомия. В течение двух лет чувствовал себя удовлетворительно. Ничем не лечился. Однако спустя два года без видимых причин стали появляться изжога и диарея. В результате проведенной эзофагогастродуоденоскопии обнаружен катаральный дистальный эзофагит, поверхностный антральный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс. Проведение гистологического исследования слизистой оболочки желудка выявило умеренную степень ее инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами и лимфоцитами. В соответствии со шкалой OLGA выявлена 0 стадия и 2-я степень гастрита. Инфекция *H. pylori* не диагностирована. При колоноскопии патологии толстой кишки не выявлено. Результат посева микрофлоры кала на патогенную кишечную микрофлору оказался отрицательным. В соответствии с полученными результа-

тами пациенту был поставлен диагноз: «ГЭРБ. Неэрозивная форма. Хронический гастрит, не ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. ЖКБ. Холецистэктомия в 2018 г.».

Для лечения ГЭРБ и хронического гастрита был рекомендован прием омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. Во время повторного визита через 4 нед. положительная динамика отсутствовала: сохранились симптомы изжоги, диспепсии и диарейного синдрома. В связи с недостаточным эффектом от проводимого лечения пациенту было рекомендовано заменить омепразол на рабепразол в суточной дозе 10 мг. Лечение продолжать 4 нед. Также был добавлен эзофагопротектор на основе комбинации натрия гиалуроната, хондроитина сульфата и Полоксамера 407 по 1 пакетик-саше после еды и на ночь в течение 1 мес. Для лечения диспепсического синдрома и диареи были назначены тримебутин в дозе 200 мг 3 раза в сутки на 1 мес. Следует отметить, что клинический эффект от терапии рабепразолом, эзофагопротектором, тримебутином также был незначительным. При этом суммарное снижение уровня клинической симптоматики оценивалось на 36,3% от исходного уровня по шкале Likert. При повторных приемах пациенту дополнительно назначались итотрипид гидрохлорид, пробиотики и рифаксимин. Однако полного купирования клинической симптоматики изжоги, диспепсии и диареи также не происходило. В связи с сохранением указанных жалоб пациент обратился в филиал МКНЦ имени А.С. Логинова для дообследования и оптимизации проводимого лечения.

Пациент не курит, алкоголь употребляет в дозе менее 20 мл в сутки, токсические для печени лекарственные препараты не принимает. Аллергологический анамнез без особенностей. Состояние больного относительно удовлетворительное. При физикальном обследовании выявлено, что пациент избыточного питания. ИМТ = 32,6 кг/м<sup>2</sup>. Край печени пальпируется на 2 см ниже реберной дуги (+2 см), плотноватой консистенции, ровный. В остальном без особенностей.

Биохимическое обследование крови выявило увеличение уровня АЛТ до 85 Ед/л (норма до 32 Ед/л), АСТ до 67 Ед/л, (норма до 31 Ед/л), холестерин 7,8 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,2 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 6,6 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 2,1 ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) – 5,5. Показатели гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина и его фракций не отличались от нормы. Маркеры вирусных гепатитов HBsAg, РНК HCV, ДНК HBV не обнаружены. Маркеры аутоиммунных гепатитов (ASMA, LKM, ANA) не выявлены. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены эхопризнаки диффузных изменений печени, увеличение левой доли печени и эхопризнаки диффузных изменений поджелудочной железы.

В связи с отсутствием достаточной эффективности ингибиторов протонной помпы для подтверждения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса была выполнена манометрия и одновременная рН-метрия желудка и пищевода на аппарате Гастроскан-Д [29]. Уровень дав-

ления покоя в нижнем пищеводном сфинктере составил 6 мм рт. ст., при нижней границе нормы 10 мм рт. ст. рН-метрии дистального отдела пищевода показала, что 9,1% суточного времени внутрипищеводная рН превышала 7. При этом суммарное время с рН менее 4 в дистальном отделе пищевода составило 10,8%, что также превышало уровень целевых показателей. Всего обнаружено 45 эпизодов кислого рефлюкса (рН < 4) продолжительностью от 1 до 7 мин в ночной период времени, из них 15 имели продолжительность более 5 мин. В дневное время патологических кислотных гастроэзофагеальных рефлюксов не обнаруживалось. При рН-метрии антрального отдела желудка выявлялись эпизоды повышения рН более 5 в количестве 67. При этом величина рН более 5, измеренного в антральном отделе желудка, превышала 42,3% суточного времени, что трактовалось как наличие патологического дуоденогастрального рефлюкса. Следует отметить, что в ночной период времени констатировалось 25 дуоденогастральных рефлюксов продолжительностью более 5 мин. Измерения рН пищевода сравнивали за 30 мин до и после периодов повышения рН в желудке. Показано, что рН пищевода был выше после эпизодов значительного повышения рН антрального отдела желудка, что свидетельствовало о гастродуоденальном происхождении ощелачивания пищевода. В интерпретации полученных результатов рН-метрии желудка мы пользовались литературными данными, полученными И.Ю. Колесниковой и соавт. [30]. Концентрация эластазы-1 в кале составила 360 мк/г.

При фибросканировании печени выявлена F1-стадия фиброза по классификации Metavir (*pus.*).

Для оценки численности и состава кишечной микрофлоры применялся метод газовой хромато-масс-спектрометрии по Г.А. Осипову. Численность микроорганизмов оценивалась в грамме кала [31]. При проведении хромато-масс-спектрометрии выявлено значительное увеличение общего числа резидентных микроорганизмов до 24 187 ( $\times 10^5$ )/г кала (норма до 19 656  $\times 10^5$ /г) на фоне

снижения разнообразия микроорганизмов. Определялось увеличение содержания анаэробной микрофлоры до 22 913 ( $\times 10^5$ )/г при норме до 19 656 ( $\times 10^5$ )/г. Определялось значительное увеличение грибов (*Micromyces spp.*) до 4 049 ( $\times 10^5$ )/г при норме до 2 332 ( $\times 10^5$ )/г и вирусной нагрузке (*Herpes simplex*) до 3 730 ( $\times 10^5$ )/г при норме до 1 444 ( $\times 10^5$ )/г.

В связи с отсутствием эффективности от проводимой терапии, холецистэктомии в анамнезе было заподозрено наличие хологенной диареи. Для исключения этого патологического состояния проведено исследование концентрации желчных кислот в кале фотометрическим методом. Выявлено, что суммарная концентрация желчных кислот в кале составила 43,2 мкмоль/г, что существенно превышает нормальные показатели, не выходящие за 7 мкмоль/г.

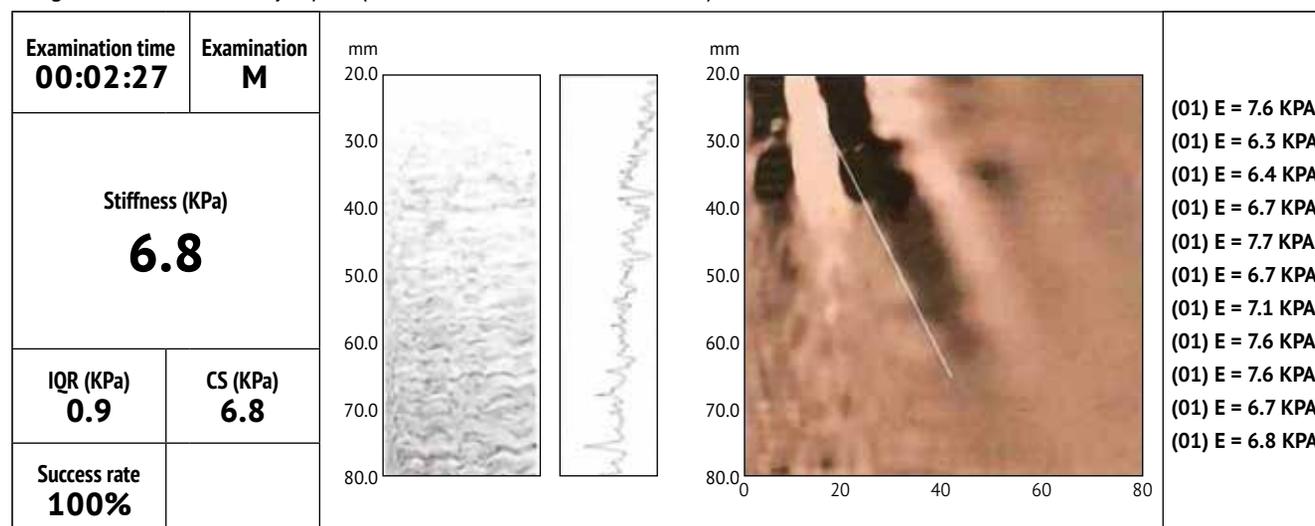
На основании полученных результатов исследования был поставлен диагноз: «Неалкогольная жировая болезнь печени в стадии стеатогепатита. Стадия 1 по Metavir. Активность 1. Гастроэзофагеальная рефлюксовая болезнь в стадии неэрозивного эзофагита. Хронический гастрит, не ассоциированный с *H. pylori*. ЖКБ. Холецистэктомия в 2018 г. Хологенная диарея. Ожирение. Алиментарно-конституциональное 1-й степени. Атерогенная дислипидемия».

Рекомендовано повышение физической активности и уменьшение потребления углеводов с целью уменьшения массы тела. Назначено лечение препаратом, содержащим ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), в дозе 2 капсулы 3 раза в сутки продолжительностью 1 мес. Доза препарата назначалась из расчета УДХК по 15 мг/кг массы тела в сутки. Рабепразол в дозе 10 мг 2 раза в сутки на 4 нед. Двукратный прием рабепразола выбирался с учетом наличия ночных патологических кислотных рефлюксов.

Пациент был обследован через 4 нед. от начала терапии. Констатируется полное купирование клинической симптоматики, снижение ИМТ до 31,2 кг/м<sup>2</sup>, нормализация показателей печеночных трансфераз и улучшение показателей липидного профиля. Стадия фиброза печени оставалась

● **Рисунок.** Протокол эластометрии печени (на аппарате FibroScan)

● **Figure.** Liver elastometry report (obtained on a FibroScan machine)



лась прежней. Эндоскопических и гистологических проявлений гастрита и эзофагита обнаружено не было. Определялось отсутствие существенных изменений в показателях давления в нижнем пищеводном сфинктере. Общее количество и продолжительность дуоденогастральных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов через 4 нед. терапии препаратом, содержащим ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), существенно снижалось. При этом патологические кислотные рефлюксы отсутствовали. Исследование кала выявило достоверное улучшение показателей кишечной микробиоты, сопровождающееся уменьшением микробной нагрузки, снижением содержания желчных кислот в кале (табл.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай показал, что препарат, содержащий ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), является эффективным средством лечения НАЖБП. Через 4 нед. приема препарата в дозе 15 мг/кг массы тела происходила нормализация показателей печеночных трансфераз. За 4 нед. приема препарата ГК (35 мг) и УДХК (250 мг) совместно с рабепразолом в дозе 10 мг 2 раза в сутки констатировалась клинико-эндоскопическая и гистологическая ремиссия рефлюкс-гастрита, клинико-эндоскопическая ремиссия ГЭРБ, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом.

● **Таблица.** Результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования у пациента с НАЖБП, рефлюкс-гастритом, неэрозивной формой ГЭРБ и хологенной диареей на фоне терапии препаратом, содержащим ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), до начала лечения и через 4 нед.

● **Table.** The results of clinical, laboratory and instrumental examinations in a patient with NAFLD, reflux gastritis, non-erosive GERD and bile acid diarrhea while taking a drug containing glycyrrhizic acid (35 mg) and UDCA (250 mg), before and after 4 weeks of the treatment

| Исследуемый параметр  | Период до начала лечения   | Через 4 нед. от начала лечения   |
|---|--|--|
| Масса тела  | 32,6 кг/м <sup>2</sup>   | 31,2 кг/м <sup>2</sup>   |
| Изжога  | 3 балла по шкале Likert  | -  |
| Горечь во рту   | 2 балла по шкале Likert  | -  |
| Тошнота   | 1 балл по шкале Likert   | -  |
| Боль в эпигастрии   | 2 балла по шкале Likert  | -  |
| Нарушение стула   | 2 балла по шкале Likert  | -  |
| Вздутие живота  | 3 балла по шкале Likert  | -  |
| Концентрация желчных кислот в кале, мкмоль/г  | 43,2   | 16,4   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• АЛТ, Ед/л</li> <li>• АСТ, Ед/л</li> <li>• Общий холестерин, ммоль/л</li> <li>• ЛПВП, ммоль/л</li> <li>• ЛПНП, ммоль/л</li> <li>• КА</li> <li>• Триглицериды, ммоль/л</li> </ul>  | 85<br>67<br>7,8<br>1,2<br>6,6<br>5,5<br>2,1  | 38<br>31<br>6,7<br>1,5<br>5,2<br>3,46<br>1,8   |
| Данные эзофагогастродуоденоскопии и гистологического исследования   | Катаральный эзофагит, антральный рефлюкс-гастрит <ul style="list-style-type: none"> <li>• (стадия 0, степень 2)</li> <li>• <i>H. pylori</i>-негативный статус</li> </ul> | Патологии не выявлено  |
| Манометрия нижнего пищеводного сфинктера  | 6 мм рт. ст.   | 6 мм рт. ст.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH дистального отдела пищевода</li> <li>  - &gt;7 (% от 24 ч)</li> <li>  - &lt;4 (% от 24 ч)</li> <li>• Количество периодов с pH &lt; 4 длительностью &gt; 5 мин</li> <li>• pH антрального отдела желудка &gt;5 (% от 24 ч)</li> <li>• Количество периодов с pH &gt; 5 длительностью &gt; 5 мин</li> </ul> | 9,1<br>10,8<br>15<br>42,3<br>25  | 3,9<br>2,4<br>-<br>30,1<br>11  |
| Эластометрия печени   | F1-стадия фиброза по шкале Metavir   | F1-стадия фиброза по шкале Metavir   |
| Показатели микробиома <ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число резидентных микроорганизмов</li> <li>• Анаэробные микроорганизмы</li> <li>• <i>Micromycetes spp.</i></li> <li>• <i>Herpes simplex</i></li> </ul>   | 24187 (x10 <sup>5</sup> )/г<br>22913 (x10 <sup>5</sup> )/г<br>4049 (x10 <sup>5</sup> )/г<br>3730 (x10 <sup>5</sup> )/г   | 23090 (x10 <sup>5</sup> )/г<br>20906 (x10 <sup>5</sup> )/г<br>3500 (x10 <sup>5</sup> )/г<br>3580 (x10 <sup>5</sup> )/г |

В нашем клиническом случае мы наблюдали уменьшение выраженности синдрома избыточного бактериального роста после 4 нед. приема препарата ГК (35 мг) и УДХК (250 мг) и купирование диарейного синдрома, связанного с избыточным поступлением желчных кислот в просвет кишечника. Наши данные подтверждают способность препарата, содержащего ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), восстанавливать кишечную микробиоту, что находит отражение в научной литературе [24, 30]. Купирование хологенной диареи обусловлено снижением концентрации желчных кислот в кале, что объясняется способностью УДХК увеличивать экспрессию фактора роста фибробластов-19 (FGF19) и тем самым снижать продукцию эндогенных желчных кислот. Следует предположить, что, несмотря на то, что показатели желчных кислот в кале остаются несколько

повышенными, в их структуре доминируют нетоксичные гидрофильные фракции, неспособные повреждать эпителиоциты кишечника. Повышение синтеза FGF19 под влиянием УДХК способно улучшать показатели липидного обмена, что мы наблюдали на клиническом примере применения препарата ГК (35 мг) и УДХК (250 мг) [32]. Данный эффект препарата может быть использован для лечения пациентов с атерогенной дислипидемией. При этом пациенты с коморбидной патологией, включающей НАЖБП, ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит, хологенную диарею и дислипидемию, требуют длительной поддерживающей терапии препаратом ГК (35 мг) и УДХК (250 мг).



Поступила / Received 03.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 22.03.2022

Принята в печать / Accepted 24.03.2022

## Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
3. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679–689. <https://doi.org/10.1002/hep.23280>.
4. Sarwar R., Pierce N., Koppe S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:533–542. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S146339>.
5. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
6. Liu J., Lin H., Zhang C., Wang L., Wu S., Zhang D. et al. Non-alcoholic 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>.
7. Borly L., Anderson I.B., Bardram L., Christensen E., Sehested A., Kehlet H. et al. Preoperative prediction model of outcome after cholecystectomy for symptomatic gallstones. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(11):1144–1152. <https://doi.org/10.1080/003655299750024968>.
8. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Крелевец Т.С., Киселев И.Е. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Терапевтический архив*. 2016;(2):21–27. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31908/pdf>.
9. Livzan M.A., Lapteva I.V., Korolevets T.S., Kiselev I.E. Specific features of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;(2):21–27. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31908/pdf>.
10. Fisher M., Spiliadis D.C., Tong L.K. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants. *ANZ J Surg*. 2008;78(6):482–486. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04539.x>.
11. Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Сильвестрова С.Ю. Биохимический состав операционной желчи при различных видах холецистолитиаза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(6):3–6. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/osobennosti-biohimicheskogo-sostava-operatsionnoy-zhelchi-pri-razlichnyh-vidah-cholestistolitiaz.pdf>.
12. Bystrovskaya E.V., Ilchenko A.A., Silvestrova S.Yu. Biochemical composition of operating bile in various types of cholecystolithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(6):3–6. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/osobennosti-biohimicheskogo-sostava-operatsionnoy-zhelchi-pri-razlichnyh-vidah-cholestistolitiaz.pdf>.
13. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Губина А.В., Сильвестрова С.Ю., Смирнова А.В. Хологенная диарея – вариант постхолецистэктомического синдрома. *Терапевтический архив*. 2013;(2):32–35. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31199>.
14. Krums L.M., Parfenov A.I., Gubina A.V., Silvestrova S.Yu., Smirnova A.V. Cholagenic diarrhea is a type of postcholecystectomy syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;(2):32–35. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31199>.
15. Литвинова Н.В., Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Холин С.И. Постхолецистэктомический синдром: синдром изжоги у пациентов через 6 месяцев после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(10):51–52.
16. Litvinova N.V., Osipenko M.F., Voloshina N.B., Kholin S.I. Postcholecystectomy syndrome: heartburn syndrome in patients 6 months after cholecystectomy for cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;(10):51–52. (In Russ.)
17. Sureka B., Mukund A. Review of imaging in post-laparoscopy cholecystectomy complications. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(4):470–481. [https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI\\_489\\_16](https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_489_16).
18. Shah Gilani S.N., Bass G.A., Kharyatiani N., Downes M.R., Caffrey E.F., Tobbia I., Walsh T.N. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? *J Am Coll Surg*. 2017;224(3):319–326. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003>.
19. Mercan E., Duman U., Tihan D., Dilektaşi E., Senol K. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects under the gastric mucosa. *Springer Plus*. 2016;5(1):1970. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3641-z>.
20. Yue W., Sun X., Du T. Cholecystectomy versus central obesity or insulin resistance in relation to the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0423-y>.
21. Marshall H.U., Wagner M., Zollner G., Fickert P., Lackner C., Thorell A., Trauner M. Ursodeoxycholic acid for treatment of fatty liver disease and dyslipidemia in morbidly obese patients. *Dig Dis*. 2011;29(1):117–118. <https://doi.org/10.1159/000324146>.
22. Zhao Z.F., Gao H.L., Yao P. Ursodeoxycholic acid for treatment of bile reflux gastritis: a systematic review. *World Chinese Journal of Digestology*. 2013;21(26):2708–2716. <https://doi.org/10.11569/wjcd.v21.i26.2708>.
23. Лишчук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2017;(4):57–63. <https://doi.org/10.17116/ter-arkh201789457-63>.
24. Lishchuk N.B., Simanenkova V.I., Tikhonov S.V. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63>.
25. Zhou Y., Doyen R., Lichtenberger L.M. The role of membrane cholesterol in determining bile acid cytotoxicity and cytoprotection of ursodeoxycholic acid. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1788(2):507–513. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2008.12.008>.
26. Martínez-Moya P., Romero-Calvo I., Requena P., Hernández-Chirlaque C., Aranda C.J., González R. et al. Dose-dependent anti-inflammatory effect of ursodeoxycholic acid in experimental colitis. *Int Immunopharmacol*. 2013;15(2):372–380. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.11.017>.
27. Ward I.B.J., Lajczak N.K., Kelly O.B., O'Dwyer A.M., Giddam A.K., Gabhann J.N. et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(6):G550–G558. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00256.2016>.
28. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Bokulich N.A., Padi M., Roe D.J. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med*. 2019;8(2):617–628. <https://doi.org/10.1002/cam4.1965>.

23. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Волнухин А.В., Кудлай Д.А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(12):96–108. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108>.
- Okovity S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlai D.A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(12):96–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108>.
24. Yan T., Wang W., Cao L., Wang Q., Takahashi S., Yagai T. et al. Glycyrrhizin Alleviates Nonalcoholic Steatohepatitis via Modulating Bile Acids and Meta-Inflammation. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(9):1310–1319. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.082008>.
25. Raveendra K.R., Jayachandra, Srinivasa V., Sushma K.R., Allan J.J., Goudar K.S. et al. An Extract of Glycyrrhiza glabra (GutGard) Alleviates Symptoms of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:216970. <https://doi.org/10.1155/2012/216970>.
26. Taylor T.V. Gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. 1995;82(5):579–581. <https://doi.org/10.1002/bjls.1800820503>.
27. van der Heijden H.S., Tabbers M.M. GER and Complementary Medicine. In: Vandenberg Y. (ed.) *Gastroesophageal Reflux in Children*. Springer; 2017, pp. 293–301. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-60678-1\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-319-60678-1_21).
28. Wang C., Chen H., Xiong Y., Zhang J., Yang J., Liu X. et al. Modulation of intestinal microbiota by glycyrrhizic acid prevents high-fat diet-enhanced pre-metastatic niche formation and metastasis. *Mucosal Immunol*. 2019;12(4):945–957. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0144-6>.
29. Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Лазебник Л.Б. (ред.). *Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода*. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2009. 24 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/229.html?ysclid=l168izzh8j>.
- Bordin D.S., Valitova E.R.; Lazebnik L.B. (ed.) *Methodology and clinical significance of esophageal manometry*. Moscow: Medpraktika-M; 2009. 24 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/229.html?ysclid=l168izzh8j>.
30. Колесникова И.Ю. Качественно-количественная оценка дуоденального рефлюкса при суточной рН-метрии. *Терапевтический архив*. 2006;(2):32–35.
- Kolesnikova I.Yu. Quantitative-Qualitative assessment of Duo-Denogastric Reflux in 24-H PH-Metry. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2006;(2):32–35. (In Russ.)
31. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В., Ручкина И.Н., Курчавов В.А., Бойко В.А., Рогатина Е.Л. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;(4):59–67. Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/microdiag/klgastart.htm>.
- Osipov G.A., Parfyonov A.I., Verkhontseva N.V., Ruchkina I.N., Kurchavov V.A., Boiko N.B., Rogatina E.L. Clinical value of studies of the bowel mucous coat microorganisms by cultural-biochemical and chromat-mass-spectrometric methods. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2003;(4):59–67. (In Russ.) Available at: <http://www.rusmedserv.com/microdiag/klgastart.htm>.
32. Ovadia C., Perdones-Montero A., Fan H.M., Mullish B.H., McDonald J.K., Papacleovoulou G. et al. Ursodeoxycholic acid enriches intestinal bile salt hydrolase-expressing *Bacteroidetes* in cholestatic pregnancy. *Sci Rep*. 2020;10(1):3895. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60821-w>.

#### Информация об авторах:

**Осадчук Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; SPIN-код: 9455-3982, Scopus Author ID: 24576966600; ResearchID: P-9213-2015; a.m.osadchuk2020@mail.ru

**Фадеева Нина Александровна**, к.м.н., главный гастроэнтеролог СЗАО г. Москвы, заведующая гастроэнтерологическим филиалом, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ведущий специалист организационно-методического отдела по гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; Scopus Author ID: 55618510300; SPIN-код: 6047-7590; chuevana@mail.ru

**Лоранская Ирина Дмитриевна**, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Scopus Author ID: 36164230100; SPIN-код: 1793-1080; gastromapo@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Alexey M. Osadchuk**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Scopus Author ID: 24576966600; ResearchID: P-9213-2015; a.m.osadchuk2020@mail.ru

**Nina A. Fadeeva**, Cand. Sci. (Med.), Chief Gastroenterologist NWAO of Moscow, Head of the Gastroenterology Branch, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Enthusiasts Shosse, Moscow, 111123, Russia; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for Gastroenterology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Scopus Author ID: 55618510300; chuevana@mail.ru

**Irina D. Loranskaya**, Head of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Scopus Author ID: 36164230100; gastromapo@yandex.ru

# Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени

**М.Р. Саркарова** , <https://orcid.org/0000-0001-7263-2881>, [medsar88@mail.ru](mailto:medsar88@mail.ru)

**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

Цель данного обзора – провести анализ данных последних научных исследований, оценивающих диагностическую и прогностическую ценность показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) повышенное значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам коррелировало со степенью выраженности фиброза и активностью заболевания, а также позволяло дифференцировать пациентов со стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). У пациентов с циррозом печени ОНЛ показало свою прогностическую значимость в развитии летального исхода, сопоставимую со шкалами MELD и Child – Pugh, а в некоторых исследованиях даже превосходило их. Противоречивые данные получены в отношении его прогностической ценности в риске развития инфекционных осложнений у данной категории больных. У пациентов с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) повышенное значение показателя ОНЛ ассоциировалось с активностью заболевания. ОНЛ служит предиктором летального исхода и более тяжелого течения острого панкреатита. У пациентов с острым аппендицитом ОНЛ показало свою диагностическую значимость в выявлении его тяжелых форм и прогностическую ценность в развитии летального исхода у пациентов с онкологическими заболеваниями ЖКТ. ОНЛ служит маркером системного воспаления, который можно рассчитать с помощью параметров простого клинического анализа крови, что доступно в повседневной клинической практике. Ценность ОНЛ обусловлена его неинвазивностью и низкой стоимостью. Анализ литературы показал его прогностическую и диагностическую ценность при определенных заболеваниях ЖКТ и печени: чем выше значение исследуемого показателя, тем хуже прогноз, однако нет единого мнения относительно градации ОНЛ, а уровни отсечения колеблются в различных исследованиях. Также большинство работ носит ретроспективный характер, в связи с чем необходимо проведение крупных проспективных исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** отношение нейтрофилов к лимфоцитам, маркер системного воспаления, желудочно-кишечный тракт, печень, заболевания

**Для цитирования:** Саркарова М.Р., Маевская М.В. Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени. *Медицинский совет.* 2022;16(7):60–68. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68>.

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

## Prognostic and diagnostic value of the ratio of neutrophils to lymphocytes of patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver

**Medina R. Sarkarova** , <https://orcid.org/0000-0001-7263-2881>, [medsar88@mail.ru](mailto:medsar88@mail.ru)

**Marina V. Maevskaya**, <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

The purpose of the review is to analyze the data of the latest scientific studies assessing the diagnostic and predictive value of the indicator of the ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR) in patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver. Patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have the increased ratio of neutrophils to lymphocytes correlated with the severity of fibrosis and the activity of the disease, and also made it possible to differentiate patients with steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NLR of patients with liver cirrhosis has shown its prognostic significance in the development of death, comparable to the MELD and Child – Pugh scales, and in some studies even surpassed them. Contradictory data have been obtained regarding its predictive value at risk of infectious complications in this category of patients. In patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), an increased value of NLR was associated with the activity of the disease. NLR serves as a predictor of death and a more severe course of acute pancreatitis. In patients with acute appendicitis, NLR has shown its diagnostic signifi-

cance in identifying its severe forms. NLR has also shown its prognostic value in the development of death among patients with gastrointestinal cancer. NLR serves as a marker of systemic inflammation, which can be calculated using the parameters of the simple clinical blood test, which is available in everyday clinical practice. The value of NLR is due to its non-invasiveness and low cost. The analysis of the literature showed its predictive and diagnostic value in certain diseases of the gastrointestinal tract and liver. The higher the indicator under study, the worse the prognosis of the disease and/or life of the patient. However, there is no consensus on the gradation of NLR and cut-off levels fluctuate in various studies, and their results are often contradictory. Also, most studies are retrospective, so it is necessary to conduct major prospective studies in this direction.

**Keywords:** ratio of neutrophils to lymphocytes, marker of systemic inflammation, gastrointestinal tract, liver, diseases

**For citation:** Sarkarova M.R., Maevskaya M.V. Prognostic and diagnostic value of the ratio of neutrophils to lymphocytes of patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver. *Meditsinskiy Sovet* 2022;16(7):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68>

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

## ВВЕДЕНИЕ

Количественные показатели лейкоцитов крови и лейкоцитарной формулы применяются в клинической практике и имеют значение в диагностике острых воспалительных заболеваний разной локализации и этиологии. В настоящее время предложен ряд показателей, позволяющих судить о выраженности воспалительных изменений в организме и эффективности проводимой терапии. Один из таких показателей – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, маркер системного воспаления, для расчета которого нужно разделить абсолютное количество нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови. Анализ литературы последних лет показал прогностическую ценность ОНЛ у больных с онкологическими, сердечно-сосудистыми, аутоиммунными, инфекционными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом, шизофренией [1–8]. Также на сегодняшний день активно ведутся исследования ОНЛ как прогностического маркера при COVID-19 [9]. Интересны исследования данного показателя в гастроэнтерологии, в частности, изучалось его прогностическое и диагностическое значение у пациентов с заболеваниями печени, воспалительными заболеваниями кишечника, острым панкреатитом, острым аппендицитом, злокачественными новообразованиями ЖКТ.

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самостоятельное заболевание, характеризующееся накоплением жировых включений в 5 и более процентах гепатоцитов с возможной последующей воспалительной инфильтрацией ткани печени, образованием фокальных (очаговых) некрозов печеночных клеток и развитием соединительной ткани. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом. НАЖБП включает в себя три последовательные стадии: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Биопсия печени служит на сегодняшний день «золотым стандартом» в диагностике формы и стадии НАЖБП, однако данное исследование инвазивно и сопряжено с развитием осложнений в ходе процедуры, в связи с чем ее проводят не во всех случаях [10]. В настоящее время

активно ведутся исследования показателя ОНЛ у пациентов с НАЖБП. Получены интересные результаты, наблюдалась достоверная корреляция между повышенным значением ОНЛ и стадией фиброза, а также степенью активности [11–14]. В работе Н. Yilmaz et al. показано, что ОНЛ дает возможность дифференцировать стеатоз от неалкогольного стеатогепатита, а также пациентов с НАСГ с прогрессирующим фиброзом от пациентов с фиброзом легкой и умеренной степени тяжести, что указывает на значительную ассоциацию ОНЛ со степенью гистологических изменений при НАСГ [12]. В другой работе был выведен уровень отсечения ОНЛ 1,9 для идентификации пациентов с НАСГ с чувствительностью и специфичностью 72 и 70% соответственно [13].

Повышение показателя ОНЛ у пациентов с НАСГ указывает на важность воспаления в развитии и прогрессировании НАЖБП. Это можно объяснить следующими причинами. Как известно, основным патогенетическим фактором НАЖБП служит инсулинорезистентность [10]. В исследовании Y. Kamari et al. установлена корреляция между уровнем ОНЛ и метаболическим синдромом, в патогенезе которого инсулинорезистентность играет ключевую роль [15]. Повышение ОНЛ также может быть обусловлено активацией медиаторов воспаления при НАСГ. Воспаление при НАСГ обусловлено инсулинорезистентностью, липотоксичностью метаболитов липидов, выработкой провоспалительных цитокинов и адипокинов висцеральной жировой ткани, синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) и окислительным стрессом. У пациентов с НАСГ повышены как сывороточные, так и печеночные значения ФНО- $\alpha$ , а они, в свою очередь, коррелируют с тяжестью гистологических изменений [14]. Аналогичным образом концентрация IL-6 в сыворотке крови коррелирует с прогрессированием воспаления и фиброза печени [16, 17]. Цитокины, продуцируемые гепатоцитами, играют ключевую роль в переходе стеатоза в стадию НАСГ, это подтверждают исследования, в которых продемонстрирована способность цитокинов приводить к гистологическим изменениям, характерным для НАСГ. Этому способствует хемотаксис нейтрофилов, апоптоз/некроз гепатоцитов, образование телец Мэллори и активация звездчатых клеток [16, 18]. В работе М. Yoneda et al. оценивался уровень пентраксина-3 у пациентов с НАЖБП, и авторы обнаружили его значительное повышение в случае НАСГ

по сравнению со стеатозом. Также была установлена корреляция между уровнем пентраксина-3 и стадией фиброза [18]. В исследовании H. Yilmaz et al. значение ОНЛ у пациентов с НАСГ коррелировало со стадией фиброза, его повышение служило предиктором выраженного фиброза ( $F \geq 4$ ) [12]. Еще одной причиной повышения показателя ОНЛ может быть изменение профиля гормонов. Повышение активности фермента  $11\beta$ -гидроксиesteroиддегидрогеназы 1-го типа ( $11\beta$ -HSD1) в печеночной и висцеральной жировой ткани играет определенную роль в патогенезе жировой дистрофии печени [19, 20]. При прогрессировании НАЖБП, увеличении воспалительных и дистрофических изменений наблюдается индукция экспрессии и активности  $11\beta$ -HSD1 в печени [21].  $11\beta$ -HSD1 катализирует превращение физиологически неактивного кортизона в активный гормон кортизол. В связи с развитием относительной гиперкортизолемии развиваются лейкоцитоз и лимфопения [22]. В результате происходит повышение показателя ОНЛ.

## ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени (ЦП) по определению ВОЗ – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. Он является конечной стадией ряда хронических заболеваний печени. Основными этиологическими факторами ЦП в России являются алкоголь и гепатотропные вирусы гепатита В и С. Синдром системного воспалительного ответа и иммунодефицит ассоциированы с прогрессированием цирроза печени, появлением клинических осложнений, развитием острой печеночной недостаточности на фоне хронической, полиорганной недостаточности и летального исхода [23]. Существующие клинико-лабораторные прогностические модели, такие как шкалы Child – Pugh и MELD, не отражают иммунные нарушения и их потенциальное влияние на клиническое течение ЦП, в связи чем в научном сообществе начался поиск лабораторных маркеров, отражающих данные нарушения. ОНЛ – это один из них.

Согласно анализу литературы, большая часть исследований показателя ОНЛ у пациентов с циррозом печени посвящена оценке его прогностической значимости в развитии декомпенсации и летального исхода. Была доказана прогностическая ценность ОНЛ в определении краткосрочного, среднесрочного и долгосрочного прогноза пациентов с декомпенсированным ЦП и острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [24–26]. В исследовании L. Lin et al. было показано, что повышение ОНЛ служит независимым фактором риска летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП в течение 30 дней, при этом получены данные о положительной корреляции между значением ОНЛ и уровнем провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 [27]. В других исследованиях также было установлено, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам служит независимым фактором риска летального исхода у пациентов с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [28, 29]. Нами начаты

исследования этого показателя у больных с циррозом печени. Показано что отношение нейтрофилов к лимфоцитам более 3,7 служит независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [30].

На сегодняшний день для отбора кандидатов на трансплантацию печени и регулирования очередности в листе ожидания успешно применяется шкала MELD, однако ее прогностическая ценность в определении летального исхода снижается при значении менее 20 [31, 32]. В ряде исследований прогностическая ценность ОНЛ была сопоставима со шкалой MELD, а в некоторых работах даже превосходила ее. В исследовании H. Zhang et al. изучалась роль отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени вирусной HBV-этиологии [33]. В данной работе было показано, что высокий уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам на момент поступления в стационар служит дополнительным независимым фактором риска летального исхода пациентов с декомпенсированным циррозом печени HBV-этиологии наряду со шкалой MELD. Исследователи разделили всех пациентов на три группы в соответствии со значениями отношения нейтрофилов к лимфоцитам: группа А –  $\leq 2,0$ ; группа В – 2–5; группа С –  $\geq 5$ . Согласно выбранному разделению получены разные показатели летального исхода в течение месяца: 4,9; 10,7; 22,6% соответственно. В работе M. Biyik et al. показано, что ОНЛ служит прогностическим маркером летального исхода у пациентов с ЦП независимо от шкалы Child – Pugh и MELD [34]. В исследовании A. Kalra et al. изучалась прогностическая ценность ОНЛ в развитии декомпенсации и летального исхода у пациентов с циррозом печени, имеющих низкий балл по шкале MELD. Было установлено, что значение ОНЛ  $\geq 4$  прогнозирует декомпенсацию и летальный исход независимо от стадии MELD и Child – Pugh [35]. В других исследованиях ОНЛ также стал предиктором смертности, независимым от баллов MELD у пациентов с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой, а также у кандидатов в листе ожидания трансплантации печени [36–39].

Небольшое количество исследований посвящено изучению прогностической ценности ОНЛ в развитии риска бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени. В работе J.H. Kwon et al. изучалась прогностическая ценность С-реактивного белка (СРБ) и показателя ОНЛ в развитии бактериальных инфекций и летального исхода у пациентов с циррозом печени. Авторы пришли к выводу, что ОНЛ лучше предсказывал летальный исход, особенно у пациентов с классом С по Child – Pugh, а СРБ был более информативным маркером инфекции [40]. В другом исследовании было установлено, что значение ОНЛ более 4,3 повышало риск развития бактериальных инфекций у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [41].

Синдром системного воспалительного ответа достаточно часто встречается у пациентов с осложненным циррозом печени, и все чаще признается, что он играет важную

роль в его развитии и прогрессировании. Высокое значение ОНЛ отражает системное воспаление, сложный патофизиологический процесс, который лежит в основе прогрессирования цирроза [42, 43]. Его причиной может быть очаг инфекции или т. н. «стерильное воспаление», обусловленное прогрессирующим повреждением паренхимы печени с образованием молекулярных структур, ассоциированных с повреждением гепатоцитов – DAMPs (damage-associated molecular patterns) [44]. У пациентов с ЦП чаще встречается инфекция бактериальной природы, а ее ведущими источниками служат дыхательные пути, мочеполовой тракт и бактериальная транслокация из кишечника [43]. Это характеризуется увеличением уровня нейтрофилов в крови, что является отражением провоспалительной фазы системного воспалительного ответа [44]. Вследствие ассоциированного с ЦП иммунодефицита происходит снижение числа лимфоцитов, что, как полагают, связано с атрофией тимуса, их секвестрацией селезенкой, снижением периферической пролиферации лимфоцитов и бактериальной транслокацией [45]. Кроме того, как правило, у всех пациентов с терминальной стадией заболевания печени наблюдаются признаки трофологической недостаточности с лимфопенией как одним из критериев этого состояния. Также у пациентов с циррозом печени значительный вклад в развитие системного воспаления вносит синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки, что приводит к бактериальной транслокации патогенассоциированных молекул (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns) липополисахаридов, протеогликанов, ДНК и т. п. в региональные лимфатические узлы и портальный кровоток. В ответ на это происходит активация лейкоцитов, продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, 17, 18, ИФ- $\gamma$  и др.) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (ТФР- $\beta$  и др.) [46–49]. По мере прогрессирования ЦП происходит функциональное истощение иннатного и адаптивного звеньев иммунитета с развитием иммунной толерантности к эндотоксинам, что приводит к формированию иммунодефицита, характеризующегося повышением уровня провоспалительных цитокинов и снижением функциональной активности лейкоцитов [30, 47, 50–52]. Таким образом, отношение нейтрофилов к лимфоцитам служит хорошим индикатором системного воспаления и фактором риска прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с циррозом печени.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) относятся к группе хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) со сложной этиологией, включающей генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Наиболее широко признанными лабораторными маркерами воспаления для определения степени активности болезни Крона и язвенного колита служат СРБ, скорость оседания эритро-

цитов (СОЭ), общее количество лейкоцитов, а также фекальный лактоферрин и кальпротектин. Однако они имеют ограниченную чувствительность и специфичность, высокую стоимость и малую доступность для лабораторий большинства больниц, поэтому поиск простых и доступных лабораторных маркеров, отражающих степень воспалительных изменений в организме у пациентов с БК и ЯК, вызвал интерес в научном сообществе. ОНЛ – один из таких показателей, отражающих воспалительные (нейтрофилы) и регуляторные компоненты (лимфоциты) иммунной системы у больных с ВЗК. Анализ литературы свидетельствует о том, что данный показатель изучался для определения степени активности и прогноза у пациентов с БК и ЯК. В частности, в работе G. Acarturk et al. установлена диагностическая ценность ОНЛ в определении активности заболевания у пациентов с БК, среднее значение ОНЛ у пациентов с активным течением БК составило 5,25 [53]. В другом ретроспективном исследовании авторы не обнаружили взаимосвязи между высоким значением ОНЛ и активностью заболевания у пациентов с БК [54]. В исследовании W.M. Kang et al. изучалось прогностическое значение ОНЛ в оценке риска развития послеоперационных осложнений при БК и было установлено, что при ОНЛ  $\geq 4,1$  риск послеоперационных осложнений увеличивается в 2,8 раза [55]. В работе S. Argeny et al. не было выявлено корреляции между значением ОНЛ и развитием послеоперационных осложнений, однако ОНЛ показало значительную корреляцию со специфическими фенотипами заболевания. Более высокое значение ОНЛ было обнаружено у пациентов с наличием абсцессов (5,36 против 4,28;  $p = 0,0254$ ), воспалительными массами (5,23 против 4,08;  $p = 0,0294$ ) или злокачественными новообразованиями в резецированном образце (9,06 против 4,35;  $p = 0,0231$ ) [56]. Результаты исследований в отношении активности заболеваний и риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с БК, представленные выше, противоречивы, а также большинство исследований носит ретроспективный характер, в связи с чем необходимо проведение крупных проспективных клинических исследований в этом направлении. Немногочисленные исследования посвящены изучению показателя ОНЛ в определении активности заболевания у пациентов с язвенным колитом. Среднее значение ОНЛ у пациентов с активным ЯК варьировало между 2,59 и 3,22. Установлено, что значения отсечения ОНЛ между 2,16 и 2,47 наилучшим образом отличают активное заболевание от неактивного [57–59]. В других исследованиях сообщается, что ОНЛ может быть использовано в качестве прогностического показателя тяжести ЯК [60, 61].

На сегодняшний день основной механизм связи ОНЛ с клиническим течением ЯК и БК остается недостаточно изученным. ОНЛ представляет собой баланс между системной воспалительной реакцией и иммунным ответом. Роль нейтрофилов в патологии БК и ЯК также остается неясной. Нарушение функции нейтрофилов может привести к ограничению бактериального клиренса и поддерживать хроническую воспалительную реакцию. Накопление нейтрофилов в эпителиальных криптах и в просвете кишечника

напрямую коррелирует с клинической активностью заболевания и повреждением эпителия [62]. Функция лимфоцитов у пациентов с БК и ЯК нарушена как на периферическом, так и на местном (слизистом) уровне [63]. Воспаление, как следствие ВЗК, применение иммуносупрессивных препаратов и тяжелая недостаточность питания приводят к увеличению количества нейтрофилов и снижению количества лимфоцитов у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Таким образом, ОНЛ может отражать тяжесть заболевания. Более выраженное системное воспаление приводит к ухудшению состояния питания и повышенному риску послеоперационных осложнений.

## ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Острый панкреатит (ОП) – это первоначально асептическое воспаление поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов и систем. У 80–90% больных ОП протекает как самоограничивающееся заболевание, не требующее какого-либо специфического лечения, однако в 10–20% случаев оно приобретает тяжелую форму с местными или системными осложнениями. Существующие прогностические шкалы ОП (APACHE II, Ranson, BISAP, Glasgow-Imrie) требуют много времени и сложны в применении у пациентов вне отделений интенсивной терапии, поскольку они включают много переменных величин и непригодны для оценки состояния пациентов в момент поступления или вскоре после этого [64]. Сывороточные маркеры, такие как СРБ, прокальцитонин, интерлейкин-6 и интерлейкин-8, также применяются для оценки тяжести и прогноза больных с ОП, но они дороги, малодоступны и не могут адекватно предсказать прогноз или тяжесть процесса [65]. В связи с этим ведутся исследования по поиску более простых и доступных в повседневной клинической практике маркеров, одним из которых служит ОНЛ. Связь между летальным исходом и величиной ОНЛ при остром панкреатите была отмечена в нескольких исследованиях. В работе B. Gulen et al. выявлена достоверная корреляция между высоким значением ОНЛ и смертностью больных с ОП [66]. В другом исследовании продемонстрировано, что повышенное ОНЛ ассоциировано с возникновением стойкой органной недостаточности, длительностью пребывания в ОРИТ более 7 дней и увеличением риска смерти [67]. Также изучалась прогностическая ценность ОНЛ в определении тяжести ОП и развитии системных осложнений. В исследовании K. okulu et al. было установлено, что значение ОНЛ было значительно выше (уровень отсечения > 7,13) в группах тяжелого течения острого панкреатита, чем в группах его легкого течения, как по шкале Рансона, так и по пересмотренной классификации Атланты. Значение ОНЛ было выше при панкреатите с системными осложнениями, чем без них. Однако данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, небольшой объем выборки (100 пациентов), во-вторых, отсутствие больных с панкреатитом алкогольной этиологии, выборка включала билиарный панкреатит (61%) и панкреатит иной этиологии.

В-третьих, небольшое число случаев тяжелого течения острого панкреатита и низкий уровень смертности [68]. В исследовании T.J. Jeon et al., проведенном в Южной Корее, было обнаружено, что ОНЛ при поступлении и на 2-й день было значительно выше в группе умеренного и тяжелого острого панкреатита в соответствии с пересмотренной классификацией Атланты, чем в группе его легкого течения [69]. В ROC-анализе того же исследования, проведенного для прогнозирования прогрессирования органной недостаточности, значение отсечения для ОНЛ при поступлении было рассчитано как 5,03. Этиология острого панкреатита включала алкоголь у 51% пациентов и камни в желчном пузыре у 27,8%. Результаты исследований, проведенных в Южной Корее, а также турецкими коллегами были параллельны, несмотря на различия в этиологии острого панкреатита [68, 69].

Повышение значения ОНЛ при остром панкреатите, согласно анализу литературы, можно интерпретировать следующим образом: нейтрофилы провоцируют каскады воспалительных цитокинов (интерлейкин ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО), протеолитические ферменты (миелопероксидаза, эластаза, коллагеназа и  $\beta$ -глюкуронидаза), свободные радикалы кислорода и стимулируют воспаление и разрушение тканей [70]. Данные медиаторы воспаления оказывают важное влияние на системную воспалительную реакцию во время острого панкреатита [71]. Увеличение количества нейтрофилов указывает на развитие синдрома системного воспалительного ответа (СИРС) и синдрома полиорганной недостаточности, которые служат индикаторами тяжелого течения острого панкреатита [66]. Нейтрофилы провоцируют воспалительный каскад и СИРС при остром панкреатите, приводя к снижению количества лимфоцитов при тяжелом сепсисе, а это связано с плохим прогнозом [65, 72–74]. СИРС, полиорганная недостаточность и тяжелый сепсис являются системными осложнениями острого панкреатита. Исследования также показали, что существует связь между низким количеством периферических лимфоцитов и тяжестью острого панкреатита [75, 76].

## ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ

Острый аппендицит – острое воспаление червеобразного отростка слепой кишки. Различают катаральный, флегмонозный и гангренозный аппендицит. Данная классификация острого аппендицита отражает степень выраженности воспалительных изменений. Так как ОНЛ отражает воспалительные изменения в организме, авторы нижепредставленных исследований попытались оценить его прогностическую и диагностическую роль в выявлении, определении формы и тяжести острого аппендицита.

В исследовании D.A. Goodman et al., проведенном почти 20 лет назад, впервые упоминается о показателе ОНЛ у пациентов с острым аппендицитом. Было установлено, что у пациентов с гистологически доказанным аппендицитом значение ОНЛ было выше 3,5. Авторы также пришли к выводу, что ОНЛ имеет лучшую диагностическую ценность в выявлении острого аппендицита по сравнению

с общим количеством лейкоцитов [77]. В другом крупном ретроспективном исследовании ОНЛ показало большую диагностическую ценность у пациентов с острым аппендицитом, чем общее количество лейкоцитов и СРБ [78]. Ряд исследований показал прогностическую значимость ОНЛ в определении тяжести острого аппендицита [79–81]. В работе M. Ishizuka et al. выявлена достоверная корреляция между высоким значением ОНЛ ( $\geq 8$ ) и гангренозным аппендицитом у пациентов, перенесших аппендэктомия [79]. В другом исследовании также показано, что пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом аппендицита имели более высокие значения ОНЛ, чем пациенты с нормальными результатами гистологии. В том же исследовании у пациентов с осложненным течением острого аппендицита (перфоративный или гангренозный аппендицит) значение ОНЛ было выше, чем у пациентов с неосложненным течением [80].

### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖКТ

Было проведено большое количество исследований в онкологии, подтвердивших прогностическую ценность ОНЛ в выживаемости у данной категории больных. Ряд исследований продемонстрировал связь между ОНЛ, прогрессированием опухоли и, как следствие, выживаемостью у пациентов при раке желудочно-кишечного тракта. В частности, согласно результатам крупного метаанализа (45 905 пациентов), проведенного с целью определения прогностической ценности ОНЛ при раке желудочно-кишечного тракта (холангиокарцинома, колоректальная карцинома, карцинома пищевода, рак желудка, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, гепатоцеллюлярная карцинома и рак поджелудочной железы), было установлено, что ОНЛ, превышающее значение 3,0, указывает на снижение общей выживаемости независимо от этнической принадлежности пациентов и стадии рака [82]. В другом метаанализе, изучающем прогностическое значение ОНЛ в выживаемости больных с солидными опухолями, медиана отсечения ОНЛ была ниже, чем в предыдущем исследовании, и составила 4 [83]. В работе I. Noga et al. оценивалось прогностическое значение ОНЛ в развитии регионарных и отдаленных метастазов и рецидива заболевания при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, поджелудочной железы, желчных путей, прямой кишки). Было установлено, что среднее значение ОНЛ было выше у пациентов с регионарными ( $5,95 \pm 3,69$ ), и отдаленными ( $6,51 \pm 6,57$ ) метастазами по сравнению с пациентами без метастазов ( $2,22 \pm 1,41$ ). В свою очередь, у пациентов с регионарными и отдаленными метастазами различия в значениях ОНЛ были минимальными. Уровень ОНЛ более 2,25 служит значимым предиктором развития регионарных или отдаленных метастазов и рецидива заболевания при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта [84].

Повышение ОНЛ в прогнозировании рака можно интерпретировать следующим образом. Иммунная система и воспалительная реакция играют ключевую роль на различных стадиях процесса канцерогенеза, включая инициа-

цию, инвазию, прорастание и метастазирование [85, 86]. В настоящее время не вызывает сомнений, что нейтрофилы играют важную роль как в торможении роста опухоли, так и в инициации, прогрессировании и метастазировании раковых клеток. Известно, что нейтрофилы первыми мигрируют в опухоль уже на ранних стадиях болезни и становятся активными компонентами стромы. Их принято обозначать как опухоль-ассоциированные нейтрофилы (TAN) и разделять на два типа. Первый тип – это клетки со зрелым фенотипом, обладающие противоопухолевой, иммуностимулирующей активностью, они тормозят рост опухоли. Второй тип – это клетки с незрелым фенотипом, обладающие проканцерогенной, иммуносупрессорной активностью, они стимулируют опухолевую прогрессию. Установлено, что TAN при раке имеют определенный фенотип  $CD15^{hi}CD66b^{+}CD11b^{+}$  – классические TAN. Однако в процессе опухолевой прогрессии такие нейтрофилы могут менять свои свойства и фенотип [87]. На ранней стадии развития опухоли (узел < 3 см) в инфильтрате выявляются TAN с противоопухолевой активностью, по-видимому, сдерживающие рост опухоли. На поздних стадиях заболевания (узел более 5–7 см) опухоль инфильтрируется нейтрофилами, в основном с проканцерогенным, супрессорным фенотипом [88]. В свою очередь, раковые клетки играют важную роль в стимуляции высвобождения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), который может увеличить периферическое количество нейтрофилов. С другой стороны, нейтрофилы играют важную роль в инвазии и метастазировании раковых клеток, высвобождая определенные факторы роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие протеазы, ферменты матриксной металлопротеиназы и эластазы. В последние годы появились данные о том, что нейтрофилы могут оказывать как активирующее (хелперное), так и ингибирующее (супрессорное) влияние на разные субпопуляции иммунокомпетентных клеток (макрофаги, дендритные клетки, T- и B-лимфоциты [89]. Напротив, лимфоциты играют ключевую роль в обеспечении противоопухолевого иммунитета, индуцируя цитотоксическую гибель клеток и препятствуя пролиферации и миграции опухолевых клеток, объясняя связь между низким количеством лимфоцитов и плохим исходом при раке [85]. Повышенное значение показателя ОНЛ является следствием низкого количества лимфоцитов, которые, как известно, обладают подавляющими эффектами на опухоль, и/или высокого количества нейтрофилов, которые могут способствовать метастазированию опухоли, вызывая ангиогенез [90–92]. Высокое значение ОНЛ отражает усиленную воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, коррелирует со снижением специфического для опухоли иммунитета. Таким образом, ОНЛ может быть фактором, отражающим баланс между опухолевым свойством нейтрофилов и противоопухолевым иммунным ответом лимфоцитов. Высокий уровень ОНЛ может привести к подозрению на прогрессирующую или агрессивную опухоль с наличием системного воспаления, которое позволяет нам определить прогноз жизни у онкологических больных, что подтверждает ряд клинических исследований, описанных выше.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОНЛ служит маркером системного воспаления, рассчитывается по параметрам клинического анализа крови путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови, может использоваться в повседневной клинической практике. Ценность ОНЛ обусловлена его легкой доступностью и неинвазивностью. Вкпе с другими прогностическими параметрами ОНЛ может улучшить диагностику. Анализ литературы показал его прогностическую и диагностическую ценность при опреде-

ленных заболеваниях ЖКТ и печени: чем выше исследуемый показатель, тем хуже прогноз заболевания и/или жизни пациента. Однако нет единого мнения относительно грации ОНЛ, уровни отсечения колеблются в различных исследованиях, а их результаты нередко противоречивы. Также большинство исследований носит ретроспективный характер, в связи с чем необходимо проведение крупных проспективных исследований в этом направлении.



Поступила / Received 20.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2022

Принята в печать / Accepted 25.03.2022

## Список литературы / References

- Cupp M., Cariolou M., Tzoulaki I., Aune D., Evangelou E., Berlanga-Taylor A.J. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2020;18(1):360. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1>.
- Afari M.E., Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):573–577. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1154788>.
- Hao X., Li D., Wu D., Zhang N. The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):10833. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11398-4>.
- Russell C.D., Parajuli A., Gale H.J., Bulteel N.S., Schuetz P., de Jager C.P.C. et al. The utility of peripheral blood leukocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019;78(5):339–348. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.006>.
- Pascual-González Y., López-Sánchez M., Dorca J., Santos S. Defining the role of Neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3651–3662. <https://doi.org/10.2147/COPD.S178068>.
- Kuyumcu M.E., Yesil Y., Oztürk Z.A., Kizilarslanoglu C., Etlül S., Halil M., Arioğul S. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34(2):69–74. <https://doi.org/10.1159/000341583>.
- D'Amico E., Zanghi A., Romano A., Scianra M., Palumbo G.A.M., Patti F. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Related to Disease Activity in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Cells.* 2019;8(10):1114. <https://doi.org/10.3390/cells8101114>.
- Steiner J., Frodl T., Schiltz K., Dobrowolny H., Jacobs R., Fernandes B.S. et al. Innate Immune Cells and C-Reactive Protein in Acute First-Episode Psychosis and Schizophrenia: Relationship to Psychopathology and Treatment. *Schizophr Bull.* 2020;46(2):363–373. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz068>.
- Moutchia J., Pokharel P., Kerri A., McGaw K., Uchai S., Nji M., Goodman M. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020;15(10):e0239802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239802>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Шупелькова Ю.О., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Морозова М.А. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени.* М.; 2012. 32 с.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Shupelkova Yu.O., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Morozova M.A. *Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease.* Moscow; 2012. 32 p (In Russ.)
- Peng Y., Li Y., He Y., Wei Q., Xie Q., Zhang L. et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(5):503–513. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1463158>.
- Yilmaz H., Yalcin K.S., Namuslu M., Celik H.T., Sozen M., Inan O. et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Could Be Better Predictor than C-reactive Protein (CRP) for Liver Fibrosis in Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Ann Clin Lab Sci.* 2015;45(3):278–286. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116591>.
- Alkhoury N., Morris-Stiff G., Campbell C., Lopez R., Tamimi T.A., Yerian L. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32(2):297–302. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02639.x>.
- Wu L., Gao X., Guo Q., Li J., Yao J., Yan K. et al. The role of neutrophils in innate immunity-driven nonalcoholic steatohepatitis: lessons learned and future promise. *Hepatol Int.* 2020;14(5):652–666. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10081-7>.
- Kamari Y., Shaish A., Vax E., Shemesh S., Kandel-Kfir M., Arbel Y. et al. Lack of interleukin-1 $\alpha$  or interleukin-1 $\beta$  inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice. *J Hepatol.* 2011;55(5):1086–1094. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.048>.
- Fujii H., Kawada N. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2012;47(3):215–225. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0527-x>.
- Tarantino G., Conca P., Pasanisi F., Ariello M., Mastrolia M., Arena A. et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(5):504–511. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283229b40>.
- Yoneda M., Uchiyama T., Kato S., Endo H., Fujita K., Yoneda K. et al. Plasma Pentraxin3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *BMC Gastroenterol.* 2008;8:53. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-8-53>.
- Paterson J.M., Morton N.M., Fievet C., Kenyon C.J., Holmes M.C., Staels B. et al. Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(18):7088–7093. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305524101>.
- Candia R., Riquelme A., Baudrand R., Carvajal C.A., Morales M., Solís N. et al. Overexpression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in visceral adipose tissue and portal hypercortisolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32(3):392–399. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02685.x>.
- Ahmed A., Rabbitt E., Brady T., Brown C., Guest P., Bujalska J.J. et al. A switch in hepatic cortisol metabolism across the spectrum of non alcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e29531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029531>.
- Kumar, Abbas, Abui K. Fausto. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 7th ed. New York; 2005.
- Jalan R., Gines P., Olson J.C., Mookerjee R.P., Moreau R., Garcia-Tsao G. et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(6):1336–1348. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.026>.
- Liu H., Zhang H., Wan G., Sang Y., Chang Y., Wang X., Zeng H. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat.* 2014;21(7):499–507. <https://doi.org/10.1111/jvh.12160>.
- Fan Z., EnQiang C., Yao D.L., LiBo Y., Hong L., Lang B. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts short term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure treated with an artificial liver support system. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175332>.
- Cai J., Wang K., Han T., Jiang H. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(46):e13324. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013324>.
- Lin L., Yang F., Wang Y., Su S., Su Z., Jiang X. et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. *Int Immunopharmacol.* 2018;56(3):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.007>.
- Cai Y.J., Dong J.J., Dong J.Z., Chen Y., Lin Z., Song M. et al. A nomogram for predicting prognostic value of inflammatory response biomarkers in decompensated cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(11):1413–1426. <https://doi.org/10.1111/apt.14046>.
- Chen L., Lou Y., Chen Y., Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *Int J Clin Pract.* 2014;68(8):1034–1040. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12408>.
- Луньков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., Мендес А.Г., Жаркова М.С., Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсирован-

- ным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;(1):47–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>.
- Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Tsvetaeva E.K., Mendez A.G., Zharkova M.S., Tkachenko P.E., Ivashkin V.T. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;(1):47–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>.
31. Wedd J., Bambha K.M., Stotts M., Laskey H., Colmenero J., Gralla J., Biggins S.W. Stage of cirrhosis predicts the risk of liver-related death in patients with low Model for End-Stage Liver Disease scores and cirrhosis awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(10):1193–1201. <https://doi.org/10.1002/lt.23929>.
  32. Biggins S.W., Bambha K. MELD-based liver allocation: who is underserved? *Semin Liver Dis.* 2006;26(3):211–220. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947291>.
  33. Zhang H., Sun Q., Mao W., Fan J., Ye B. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:4394650. <https://doi.org/10.1155/2016/4394650>.
  34. Biyik M., Ucar R., Solak Y., Gungor G., Polat I., Gaipov A. et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(4):435–441. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835c2af3>.
  35. Kalra A., Wedd J.P., Bambha K.M., Gralla J., Golden-Mason L., Collins C. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with proinflammatory neutrophils and predicts death in low model for end-stage liver disease patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2017;23(2):155–165. <https://doi.org/10.1002/lt.24702>.
  36. Leithead J.A., Rajoriya N., Gunson B.K., Ferguson J.W. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Liver Int.* 2015;35(2):502–509. <https://doi.org/10.1111/liv.12688>.
  37. Motomura T., Shirabe K., Mano Y., Muto J., Toshima T., Umemoto Y. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol.* 2013;58(1):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.017>.
  38. Xue T.C., Zhang L., Xie X.Y., Ge N.L., Li L.X., Zhang B.H. et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9:e96072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096072>.
  39. Zhang M., Zhang Y., Liu L., Prithweeraj M., Xu H., Wu R. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Albumin: New Serum Biomarkers to Predict the Prognosis of Male Alcoholic Cirrhosis Patients. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7268459. <https://doi.org/10.1155/2020/7268459>.
  40. Kwon J.H., Jang J.W., Kim Y.W., Lee S.W., Nam S.W., Jaegal D. et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:146. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0378-z>.
  41. Cai Y.J., Dong J.J., Dong J.Z., Yang N.B., Song M., Wang Y.Q. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts hospital-acquired bacterial infections in decompensated cirrhosis. *Clin Chim Acta.* 2017;469:201–207. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.04.011>.
  42. Thabut D., Massard J., Gangloff A., Carbonell N., Francoz C., Nguyen-Khac E. et al. Model for endstage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology.* 2007;46(6):1872–1882. <https://doi.org/10.1002/hep.21920>.
  43. Cazzaniga M., Dionigi E., Gobbo G., Fioretti A., Monti V., Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol.* 2009;51(3):475–482. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.017>.
  44. Dirchwolf M., Ruf A.E. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol.* 2015;7(16):1974–1981. <https://doi.org/10.4254/wjv.v7.i16.1974>.
  45. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385–1396. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>.
  46. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P. et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference. *J Hepatol.* 2013;60(6):1310–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>.
  47. Jalan R., Gines P., Olson J.C., Mookerjee R.P., Moreau R., Garcia-Tsao G. et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(6):1336–1348. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.026>.
  48. Bruns T., Zimmermann H.W., Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2542–2554. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2542>.
  49. Attar B.M., Moore C.M., George M., Ion-Nedelcu N., Turbay R., Zachariah A. et al. Procalcitonin, and cytokines document a dynamic inflammatory state in non-infected cirrhotic patients with ascites. *World J Gastroenterol.* 2014;20(9):2374–2382. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2374>.
  50. Sipeki N., Antal-Szalmas P., Lakatos P.L., Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2564–2577. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2564>.
  51. Tiegs G., Lohse A.W. Immune tolerance: what is unique about the liver. *J Autoimmun.* 2010;23(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.08.008>.
  52. Wasmuth H.E., Kunz D., Yagmur E., Timmer-Stranghöner A., Vidacek D., Siewert E. et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol.* 2005;42(2):195–201. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.10.019>.
  53. Acarturk G., Acay A., Demir K., Ulu M.S., Ahsen A., Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease – as a new predictor of disease severity. *Bratisl Lek Listy.* 2015;116(4):213–217. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773946>.
  54. Gao S.Q., Huang L.D., Dai R.J., Chen D.D., Hu W.J., Shan Y.F. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn’s disease severity. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(11):14779–14785. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823804>.
  55. Kang W.M., Zhu C.Z., Yang X.X., Yu J.C., Ma Z.Q., Ye X. et al. Application of the Onodera prognostic nutrition index and neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk evaluation of postoperative complications in Crohn’s disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):8481. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09265-3>.
  56. Argeny S., Stift A., Bergmann M., Mittlböck M., Maschke S., Yang Y. et al. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in Crohn’s disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(11–12):398–403. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1322-3>.
  57. Posul E., Yilmaz B., Aktas G., Kurt M. Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict active ulcerative colitis? *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(7–8):262–265. <https://doi.org/10.1007/s00508-014-0683-5>.
  58. Celikbilek M., Dogan S., Ozbakir O., Zarsarsiz G., Küçük H., Gürsoy S. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal.* 2013;27(1):72–76. <https://doi.org/10.1002/jcla.21564>.
  59. Demir A.K., Demirtas A., Kaya S.U., Tastan I., Butun I., Sagcan M. et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(11):585–590. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.10.001>.
  60. Torun S., Tunc B.D., Suvak B., Yildiz H., Tas A., Sayilir A. et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(5):491–497. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.06.004>.
  61. Nishida Y., Hosomi S., Yamagami H., Yukawa T., Otani K., Nagami Y. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Loss of Response to Infliximab in Ulcerative Colitis. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0169845. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169845>.
  62. Qin X. Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(15):1708–1722. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i15.1708>.
  63. Selby W.S., Janossy G., Bofill M., Jewell D.P. Intestinal lymphocyte subpopulations in inflammatory bowel disease: an analysis by immunohistological and cell isolation techniques. *Gut.* 1984;25(1):32–40. <https://doi.org/10.1136/gut.25.1.32>.
  64. Pavlidis T.E., Pavlidis E.T., Sakantamis A.K. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9(5):482–486. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20943456>.
  65. Suppiah A., Malde D., Arab T., Hamed M., Allgar V., Smith A.M., Morris-Stiff G. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(4):675–681. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2121-1>.
  66. Gülen B., Sonmez E., Yaylacı S., Serinken M., Eken C., Dur A. et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department. *World J Emerg Med.* 2015;6(1):29–33. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.005>.
  67. Zhang Y., Wu W., Dong L., Yang C., Fan P., Wu H. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(37):e4746. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004746>.
  68. Kokulu K., Günaydin Y.K., Akılı N.B., Köylü R., Sert E.T., Köylü Ö., Cander B. Relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute pancreatitis and the severity and systemic complications of the disease. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(6):684–691. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17563>.
  69. Jeon T.J., Park J.Y. Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(21):3883–3889. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3883>.
  70. Felderbauer P., Muller C., Bulut K., Belyaev O., Schmitz F., Uhl W. et al. Pathophysiology and treatment of acute pancreatitis: new therapeutic targets—a ray of hope? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97(6):342–350. [https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto\\_274.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_274.x).
  71. Wittel U.A., Rau B., Gansauge F., Gansauge S., Nussler A.K., Beger H.G., Poch B. Influence of PMN leukocyte-mediated pancreatic damage on the systemic immune response in severe acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci.* 2004;49(7–8):1348–1357. <https://doi.org/10.1023/b:ddas.0000037833.16433.77>.
  72. De Jager C.P., van Wijk P.T., Mathoera R.B., de Jongh-Leuvenink J., van der Poll T., Weaver P.C. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict

- bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192. <https://doi.org/10.1186/cc9309>.
73. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11723675>.
  74. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*. 2002;18(6):487–494. <https://doi.org/10.1097/00024382-200212000-00001>.
  75. Pavlov P, Uchikov P, Murdzheva M, Tuleva S, Tsvetkova T. Main lymphocyte populations and their subpopulations in patients with acute pancreatitis studied in the course of disease. *Khirurgiia (Sofia)*. 2001;57(5–6):4–11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12122758>.
  76. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, Maldini M, Mancini R, Morselli Labate A.M., Miglioli M. Circulating lymphocyte subsets in human acute pancreatitis. *Pancreas*. 1995;11(1):95–100. <https://doi.org/10.1097/00006676-199507000-00010>.
  77. Goodman D.A., Goodman C.B., Monk J.S. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995;61(3):257–259. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7887542>.
  78. Markar S.R., Karthikesalingam A., Falzon A., Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg*. 2010;110:543–547. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21158332>.
  79. Ishizuka M., Shimizu T., Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg*. 2012;97(4):299–304. <https://doi.org/10.9738/CC1611>.
  80. Kahramanca Ş., Özgehan G., Şeker D., Gökçe E.I., Seker G., Tunç G. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(1):19–22. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2014.20688>.
  81. Kucuk A., Erol M.F., Senel S., Eroler E., Yumun H.A., Uslu A.U. et al. The role of neutrophil lymphocyte ratio to leverage the differential diagnosis of familial Mediterranean fever attack and acute appendicitis. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):386–391. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.039>.
  82. Bowen R.C., Little N.A.B., Harmer J.R., Ma J., Mirabelli L.G., Roller K.D. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):32171–32189. <https://doi.org/10.18632/oncotarget16291>.
  83. Templeton A.J., McNamara M.G., Seruga B., Vera-Badillo F.E., Aneja P., Ocaña A. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>.
  84. Nora I., Shridhar R., Huston J., Meredith K. The accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as a marker for gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(5):972–978. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.05>.
  85. Kitamura T., Qian B.Z., Pollard J.W. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):73–86. <https://doi.org/10.1038/nri3789>.
  86. Karki R., Man S.M., Kanneganti T.D. Inflammasomes and Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(2):94–99. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0269>.
  87. Fridlender Z.G., Albelda S.M. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*. 2012;33(5):949–955. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs123>.
  88. Singhal S., Bhojnagarwala P.S., O'Brien S., Moon E.K., Garfall A.L., Rao A.S. et al. Origin and role of a subset of tumor-associated neutrophils with antigen-presenting cell features in early-stage human lung cancer. *Cancer Cell*. 2016;30(1):120–135. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.06.001>.
  89. Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;(1):30–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-30-37>.
  90. Dolgushin I.I. Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances. *Bulleten' Sibirskoj Mediciny*. 2019;(1):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-30-37>.
  91. Nicolás-Ávila J.Á., Adrover J.M., Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity*. 2017;46(1):15–28. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.012>.
  92. Powell D.R., Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor microenvironment. *Trends Immunol*. 2016;37(1):41–52. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.11.008>.
  93. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Cancer related circulating and tumor-associated neutrophils – subtypes, sources and function. *FEBS J*. 2018;285(23):4316–4342. <https://doi.org/10.1111/febs.14524>.

### Информация об авторах:

**Маевская Марина Викторовна**, д.м.н., профессор, консультант лечебно-диагностического отделения №3 Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; mvmaevskaya@me.com

**Саркарова Медина Рамидиновна**, аспирант 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; medsar88@mail.ru

### Information about the authors:

**Marina V. Maevskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant of the Medical and Diagnostic Department No. 3 of the University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; mvmaevskaya@me.com

**Medina R. Sarkarova**, Postgraduate Student of Chair for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology of the Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; medsar88@mail.ru

## Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота – кишечник – печень»

Д.Т. Дичева, <https://orcid.org/0000-0001-9224-7382>, di.di4eva@yandex.ru

Д.Н. Андреев , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

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

### Резюме

Сегодня в развитых странах неалкогольная болезнь печени (НАЖБП) и алкогольная болезнь печени (АБП) составляют более 50% случаев хронических заболеваний печени и циррозов. Клиническое значение этих патологий заключается в формировании фиброза печени и, как следствие, в увеличении риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, являющихся жизнеугрожающими состояниями. В основе НАЖБП лежит ожирение и инсулинорезистентность, тогда как центральное место в этиопатогенезе АБП занимает употребление алкоголя. Также в последнее время все большее внимания в рамках генеза НАЖБП и АБП уделяется роли оси «микробиота – кишечник – печень» (англ., microbiota – gut – liver axis). Изменения качественного и количественного состава кишечной микробиоты и альтерации барьерной функции слизистой оболочки кишечника способны приводить к поступлению внутрипросветных антигенов через систему воротной вены в печень, индуцируя повреждение гепатоцитов и активацию провоспалительных процессов. Показано, что у пациентов с ХЗП, в частности, с НАЖБП и АБП, отмечаются повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и дисбиотические изменения кишечного микробиома. Роль оси «микробиота – кишечник – печень» подробно описана в генезе НАЖБП и АБП. Хроническое употребление алкоголя приводит к увеличению колоний грамотрицательных бактерий в слизистой кишечника и, как следствие, к накоплению эндотоксинов (липополисахаридные компоненты клеточных мембран бактерий). Ацетальдегид, образующийся при помощи АДГ кишечного эпителия, стимулирует фосфорилирование тирозина плотных контактов клеток, увеличивая проницаемость слизистой кишечника, что ведет к транслокации эндотоксинов в порталный кровоток. Для НАЖБП основным фактором риска является ожирение, также ассоциированное с дисбиотическими изменениями кишечного микробиома. У лиц с ожирением отмечается повышение *Firmicutes*, снижение *Bacteroidetes*, опосредованная редукция синтеза короткоцепочечных жирных кислот и повышение проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что приводит к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток.

**Ключевые слова:** стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, лекарственные поражения печени

**Для цитирования:** Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота – кишечник – печень». *Медицинский совет*. 2022;16(7):69–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75>.

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

## Pathogenetic and clinical significance of the gut-liver microbiota axis

Diana T. Dicheva, <https://orcid.org/0000-0001-9224-7382>, di.di4eva@yandex.ru

Dmitry N. Andreev , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

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

### Abstract

Today, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD) account for more than 50% of chronic liver diseases and cirrhosis in developed countries. The clinical significance of these pathologies lies in the formation of liver fibrosis and, therefore, in the increased risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which are life-threatening conditions. NAFLD is based on obesity and insulin resistance, whereas alcohol consumption is central to the etiopathogenesis of ALD. Recently, the role of the gut-liver microbiota axis in the genesis of NAFLD and ALD has also received increasing attention. Changes in qualitative and quantitative composition of intestinal microbiota and alterations of barrier function of intestinal mucosa can lead to entry of intraluminal antigens through portal vein system into the liver, inducing damage to hepatocytes and activation of proinflammatory processes. It is shown that in patients with CLD (NAFLD and ALD) there is an increase in the permeability of the intestinal mucosa and dysbiotic changes of the intestinal microbiome. The role of the gut-liver microbiota axis is well described in the genesis of NAFLD and ALD. Chronic alcohol consumption leads to increased colonies of Gram-negative bacteria in the intestinal mucosa and, therefore, to the accumulation of endotoxins (lipopolysaccharide components of bacterial cell membranes). Acetaldehyde produced by ADH of the intestinal epithelium stimulates tyrosine phosphorylation of tight cell contacts, increasing intestinal mucosal permeability, which leads to translocation of endotoxins into the portal bloodstream. Obesity is a major risk factor for NAFLD, which is also associated with dysbiotic changes in the intestinal microbiome. Obese individuals have increased Firmicutes, decreased Bacteroidetes, mediated reduction of short-chain

fatty acid synthesis and increased intestinal wall permeability due to disruption of intercellular dense contacts, which leads to increased translocation of bacteria and endotoxins into the systemic bloodstream.

**Keywords:** steatohepatitis, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, metabolically associated fatty liver disease, alcoholic liver disease, drug-induced liver damage

**For citation:** Dicheva D.T., Andreev D.N. Pathogenetic and clinical significance of the gut-liver microbiota axis. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(7):69–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день хронические заболевания печени (ХЗП) занимают значимое место в структуре заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Российской Федерации и ряде стран мира [1, 2]. При этом доля невирусной этиологии ХЗП значительно выросла в последние десятилетия [3]. Так, в развитых странах неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольная болезнь печени (АБП) составляют более 50% случаев ХЗП и циррозов [3]. В России распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов, по данным их одного ранее проведенных исследований, составляет 37,3%. Аналогичные результаты были получены при анализе данных мегаполисов РФ [1, 4]. Клиническое значение НАЖБП и АБП обусловлено прогрессирующим паттерном поражения органа при этих заболеваниях с формированием фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5–9].

В основе НАЖБП лежит ожирение и инсулинорезистентность, тогда как центральное место в этиопатогенезе АБП занимает употребление алкоголя [6, 8]. Вместе с тем в последнее время все большее внимание в рамках генеза неинфекционных ХЗП уделяется роли оси «кишечник – печень» (англ., gut – liver axis), которая в более широком понимании определяется как ось «микробиота – кишечник – печень» [10–13]. Данный тренд отражается в фактически экспоненциальном росте количества научных работ, посвященных этому феномену в текстовой библиографической базе данных PubMed.gov (National Library of Medicine) (рис. 1). Изменения качественного и количественного состава кишечной микробиоты и альтерации барьерной функции слизистой оболочки кишечника способны приводить к поступлению внутрипросветных антигенов через систему воротной вены в печень, индуцируя повреждение гепатоцитов и активацию провоспалительных процессов [11–13].

## КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Слизистая оболочка кишечника является своеобразным барьером, обеспечивающим защитную функцию путем нивелирования поступления внутрипросветных антигенов во внутреннюю среду организма [14–17]. Она участвует в абсорбции питательных веществ и обеспечивает нормальное поддержание физиологических процессов. Чтобы успешно выполнить эти задачи, слизистая оболочка кишечника создает динамический полупроницае-

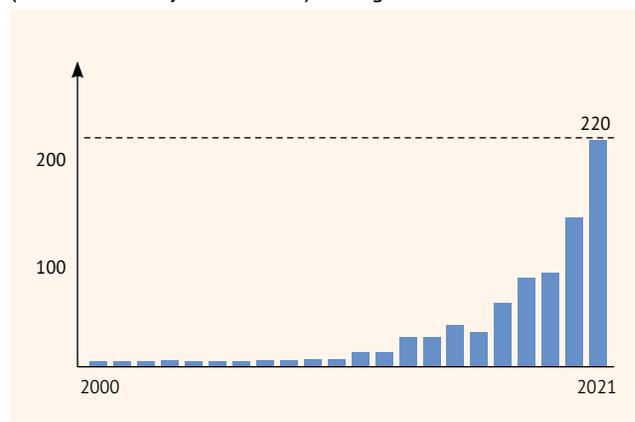
мый барьер, который поддерживает активный и пассивный транспорт веществ и исключает попадание потенциально вредных веществ [15, 16]. Данный процесс регулируется нейрогормональными и иммунными механизмами [17].

Кишечный барьер представлен слизистым компартментом, обеспечивающим первую линию защиты и сохранение в презептимальной зоне секреторных IgA, антибактериальных субстанций ( $\alpha$ -дефензины, лизоцим, отрицательно-заряженные группы муцинов, кателицидины, интестинальный трефойловый фактор, рибонуклеазы), а также эпителиальным компартментом, состоящем из однослойного цилиндрического эпителия [16, 18]. Последний, главным образом, представлен энтероцитами (80%), а также рядом других клеток, выполняющих слизеобразующую (бокаловидные клетки), гормональную (энтерохромаффинные клетки), иммунную функции (клетки Панета, М-клетки) [17, 19]. Клетки эпителиального компартмента тесно примыкают друг к другу, что обеспечивается комплексами межклеточных контактов, апикальная и самая главная часть которых образована плотными контактами [19, 20].

Нарушения барьерной функции, связанные с компроматацией плотных контактов, приводят к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника [16, 17]. Проведенные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что имеется целый ряд факторов негативно влияющих на структурно-функциональную

● **Рисунок 1.** Динамика количества научных работ по проблеме оси «кишечник – печень» в текстовой библиографической базе данных PubMed.gov (National Library of Medicine) в течение 2000–2021 гг.

● **Figure 1.** Dynamics of the number of scientific papers on the gut-liver axis in the text bibliographic database PubMed.gov (National Library of Medicine) during 2000–2021



стабильность плотных контактов кишечника [15, 16]. К данным факторам относят качественные и количественные изменения кишечного микробиома (вследствие антибиотикотерапии, диетических факторов и перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита), прием нестероидных противовоспалительных препаратов, психоэмоциональный стресс, злоупотребление алкоголем, а также диету с высоким содержанием жиров [15, 16, 21–24].

На настоящий момент было показано, что у пациентов с ХЗП, в частности, с НАЖБП и АБП, отмечается повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и дисбиотические изменения кишечного микробиома [11–13, 25]. В недавней работе L. Maccioni et al., опубликованной в 2020 г., отмечается, что у пациентов с АБП наблюдается повышенная проницаемость кишечника в сравнении со здоровыми лицами (по данным теста 51Cr-EDTA) [26]. Аналогичные данные были получены на популяции пациентов с НАЖБП, при этом выраженность проницаемости кишечника коррелировала с тяжестью стеатоза [27]. Метаанализ J. Luther et al., изданный в 2015 г., продемонстрировал значимую ассоциацию НАЖБП с повышенной кишечной проницаемостью в сравнении со здоровыми лицами (ОШ 5,08, 95% ДИ: 1,98–13,05) [28]. Эквивалентные данные были получены в последнем метаанализе T.J.I. De Munck et al., опубликованном в 2021 г. [29]. Дисбиотические изменения микробиоты кишечника могут являться инициирующим фактором повышения его проницаемости или могут происходить одновременно. В целом показано, что у пациентов с ХЗП достаточно часто отмечается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Метаанализ A. Shah et al., проведенный в 2017 г. и обобщивший результаты 19 исследований, показал, что ХЗП значительно ассоциированы с СИБР (ОШ 7,15, 95% ДИ: 10,41–4,912) [30]. В недавнем метаанализе K. Wijarnpreecha et al., опубликованном в 2020 г., также выявлено, что НАЖБП значительно ассоциирована с СИБР (ОШ 3,82, 95% ДИ: 1,93–7,59,  $p < 0,0001$ ) [31]. При анализе толстокишечной микробиоты типичными изменениями для НАЖБП являются увеличение *Bacteroidetes*, уменьшение *Firmicutes* и увеличение провоспалительных таксонов, таких как *Proteobacteria* и *Enterobacteriaceae* [32].

Роль оси «микробиота – кишечник – печень» в некотором роде универсальна как для НАЖБП, так и для АБП. В случае с АБП хроническое употребление алкоголя приводит к увеличению колоний грамотрицательных бактерий в слизистой кишечника и, как следствие, к накоплению эндотоксинов (липополисахаридные компоненты клеточных мембран бактерий) [33, 34]. Ацетальдегид, образующийся при помощи АДГ кишечного эпителия, стимулирует фосфорилирование тирозина плотных контактов клеток, увеличивая проницаемость слизистой кишечника, что приводит к транслокации эндотоксинов в портальный кровоток [11, 13, 16]. Повышенная циркуляция эндотоксинов в портальном кровотоке активирует клетки Купфера. Процесс активации является начальным звеном цитокин-индуцированного воспаления. Эндотоксин, представляя из себя липополисахарид (LPS), связывается с липополисахарид-связывающим белком (LBP),

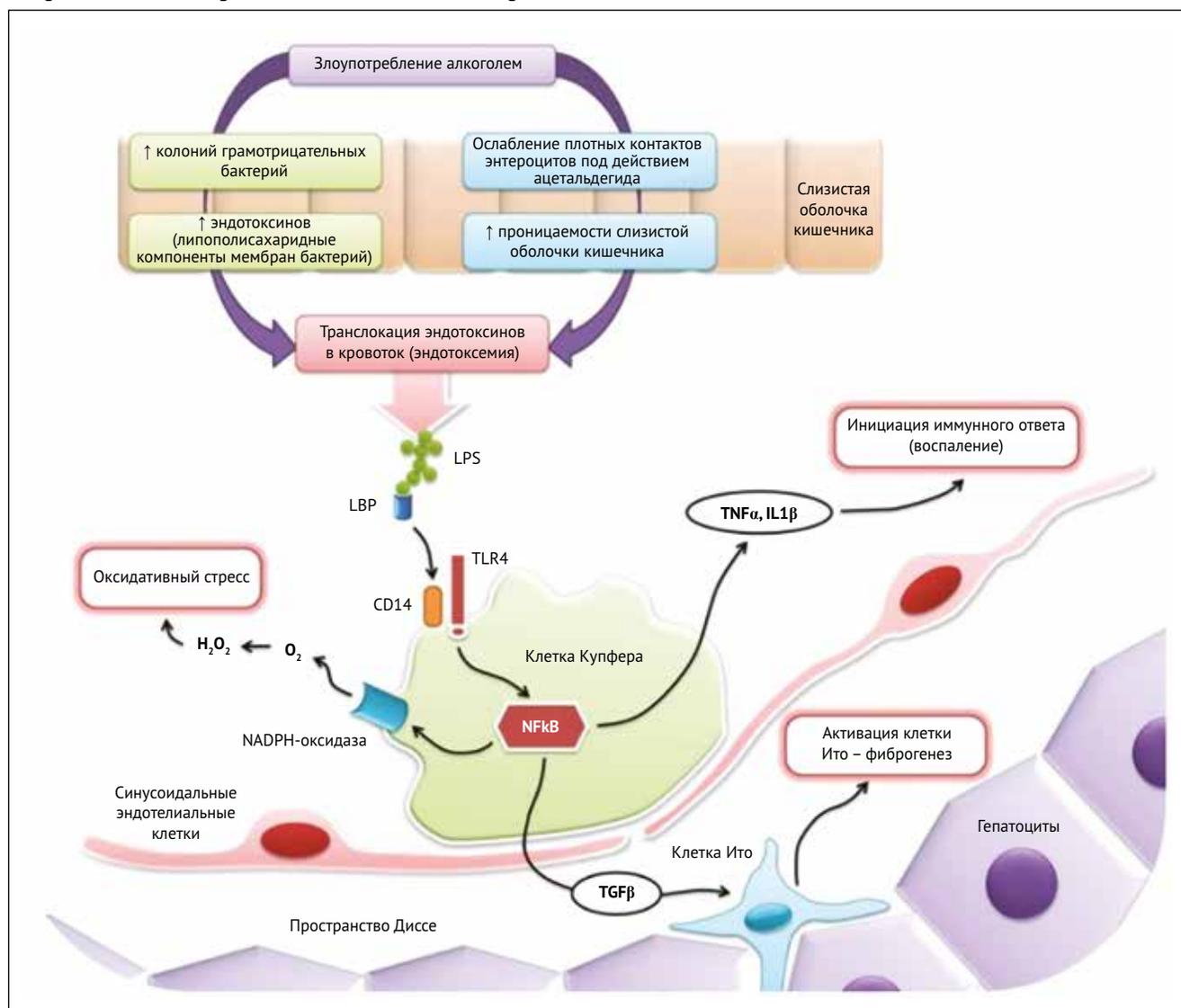
который обеспечивает последующую физическую привязку образованного комплекса (LPS+LBP) к рецептору CD14, который экспрессируется на мембране клетки Купфера. Связавшись с клеткой, эндотоксин взаимодействует с TLR4-рецептором, что приводит к индукции внутриклеточной сигнальной трансдукции с активацией ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) [7, 8, 11]. Активация последнего приводит к транскрипции провоспалительных цитокинов (IL1 $\beta$ , IL17, TNF $\alpha$ ), трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ) и активации NADPH-оксидазного ферментного комплекса, генерирующего супероксид анион. Провоспалительные цитокины инициируют инфильтрацию нейтрофилов в паренхиму печени. В свою очередь, предполагается, что TGF $\beta$  на данной стадии является индуктором активации звездчатых клеток печени в пространствах Диссе и, соответственно, фиброгенеза, а супероксид анион как свободный радикал лишь усугубляет оксидативный стресс в тканях печени (*рис. 2*) [7, 8, 11].

Число данных об ассоциации НАЖБП, изменении микробиоты и повышении проницаемости слизистой также неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального LPS у этих пациентов [5, 6, 13, 35, 36]. Наблюдаемые у пациентов с НАЖБП и ассоциированным ожирением качественные и количественные изменения микробиоты кишечника (повышение *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes*) приводят к снижению продукции короткоцепочечных жирных кислот и повышению проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что ведет к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток [16]. Помимо этого, паттерн диеты с высоким содержанием жиров, который характерен для большинства больных НАЖБП, также негативно влияет на структурно-функциональную стабильность плотных контактов эпителиоцитов слизистой кишечника [6, 16]. Повышенная циркуляция эндотоксинов (LPS и других компонентов бактериальной клетки) в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF $\kappa\text{B}$ ), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ИЛ-6, TGF $\beta$ ), которые являются субстратом воспалительного компонента НАЖБП и индукции фиброгенеза [6, 10, 16]. Таким образом, патогенетическая реализация оси «микробиота – кишечник – печень» характерна как для НАЖБП, так и для АБП.

### ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПО ОСИ «МИКРОБИОТА – КИШЕЧНИК – ПЕЧЕНЬ»

На сегодняшний день активно изучаются методы, таргетированные на восстановление барьерной функции эпителия кишечника, однако ни один из них не является общепризнанным и рекомендованным при лечении ХЗП [16, 17]. В рамках общих рекомендаций пациентам целесообразно максимально снизить потребление алкоголя, глютеносодержащих и молочных продуктов, а также избегать необоснованного применения антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов [16, 37]. В еди-

● **Рисунок 2.** Роль оси «микробиота – кишечник – печень» в генезе алкогольной болезни печени  
 ● **Figure 2.** Role of the gut-liver microbiota axis in the genesis of alcoholic liver disease



LPS – эндотоксин (липополисахарид бактерий); LBP – липополисахарид-связывающий белок; NFκB – ядерный фактор κB; TNFα – фактор некроза опухоли-α; IL1β – интерлейкин 1β; TGFβ – трансформирующий фактор роста-β; CD14 – кластер дифференцировки 14; TLR4 – толл-подобный рецептор 4-го типа

нических экспериментальных и клинических исследованиях показано, что L-глутамин, витамин D, препараты цинка и мультиштаммовые пробиотики способны восстанавливать кишечную проницаемость при компрометации плотных контактов эпителиального барьера [16, 17, 37, 38].

С учетом тесной связи патогенетических механизмов НАЖБП и АБП с повышением проницаемости слизистой кишечника и эндотоксемией в рамках комплексной терапии этих заболеваний целесообразно использовать энтеросорбенты, обладающие мультитаргетным действием. К таким препаратам относится Лактофильтрум®, состоящий из двух активных компонентов: энтеросорбента (лигнин гидролизный) и пребиотика (лактоулоза) [39–41]. Согласно инструкции по применению лекарственного средства Лактофильтрум® препарат показан при нарушениях микрофлоры кишечника, а также в комплексной терапии гепатитов и цирроза печени<sup>1</sup>. Стратегия энтеро-

сорбции оправдана в рамках лечения ХЗП, когда с развитием печеночно-клеточной недостаточности снижается дезинтоксикационная функция печени, в крови накапливаются токсические продукты обмена, развивается энцефалопатия, почечная недостаточность, а микробная контаминация кишечника усугубляет интоксикацию.

Лигнин гидролизный является природным энтеросорбентом, состоящим из продуктов гидролиза компонентов древесины, и обладает высокой сорбирующей активностью и неспецифическим дезинтоксикационным действием. Он связывает в кишечнике и выводит из организма патогенные бактерии и бактериальные токсины, лекарственные препараты, соли тяжелых металлов, алкоголь, аллергены, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ, в т. ч. билирубин, холестерин, гистамин, серотонин, мочевины, иные метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза [39–41].

Лактоулоза – синтетический дисахарид, молекула которого состоит из остатков галактозы и фруктозы.

<sup>1</sup> Лактофильтрум: инструкция по применению. Лактофильтрум®. Режим доступа: <https://lactofiltrum.ru/instruction/>.

Лактулоза в желудке и верхних отделах кишечника не всасывается и не гидролизуется. Высвобождающаяся из таблеток лактулоза в толстом кишечнике в качестве субстрата ферментируется нормальной микрофлорой кишечника, стимулируя рост бифидобактерий и лактобацилл. В результате гидролиза лактулозы в толстом кишечнике образуются органические кислоты (молочная, уксусная и муравьиная кислоты), подавляющие рост патогенных микроорганизмов и уменьшающие продукцию азотсодержащих токсических веществ [39–41]. Таким образом, применение лактулозы оправдано у пациентов с ХЗП и ассоциированными нарушениями оси «микробиота – кишечник – печень», т. к. увеличение содержания потенциально патогенных бактерий приводит к повышенному образованию эндотоксинов, которые проникают через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену попадают в печень и вызывают повреждение гепатоцитов [11]. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени, изданным в 2021 г. [42], использование лактулозы рекомендовано у пациентов с печеночной энцефалопатией<sup>2</sup>. Метаанализ M. Luo et al., опубликованный в 2011 г. и обобщивший результаты 9 исследований на популяции пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией, показал, что применение лактулозы способствует достоверному снижению риска прогрессирования этого осложнения цирроза печени (относительный риск: 0,17, 95% ДИ: 0,06–0,52,  $p = 0,002$ ), снижает уровень аммиака в крови (средневзвешенная разница:  $-9,89$  мкмоль/л, 95% ДИ: от  $-11,01$  до  $-8,77$  мкмоль/л,  $p < 0,00001$ ) и улучшает качество жизни пациентов (средневзвешенная разница:  $-6,05$ , 95% ДИ: от  $-6,30$  до  $-5,20$ ,  $p < 0,00001$ ) [43].

Недавнее экспериментальное исследование В.Г. Янковой и др., опубликованное в 2020 г., подтвердило высокую адсорбционную и пребиотическую активность препарата Лактофильтрум [44]. Число колоний при посеве фильтратов растворов лактобактерий и бифидобактерий в среде препарата Лактофильтрум через 72 ч возрастало в среднем в 3 и 4,2 раза соответственно по сравнению с контролем [44].

<sup>2</sup> Лактофильтрум: инструкция по применению. Лактофильтрум®. Режим доступа: <https://lactofiltrum.ru/instruction/>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП и АБП составляют более 50% случаев хронических заболеваний печени и циррозов. Клиническое значение этих патологий заключается в формировании фиброза печени и, как следствие, в увеличении риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, являющихся жизнеугрожающими состояниями. В основе НАЖБП лежит ожирение и инсулинорезистентность, тогда как центральное место в этиопатогенезе АБП занимает употребление алкоголя. Также в последнее время все большее внимания в рамках генеза НАЖБП и АБП уделяется роли оси «микробиота – кишечник – печень» (англ., microbiota – gut – liver axis). Изменения качественного и количественного состава кишечной микробиоты и альтерации барьерной функции слизистой оболочки кишечника способны приводить к поступлению внутрипросветных антигенов через систему воротной вены в печень, индуцируя повреждение гепатоцитов и активацию провоспалительных процессов. Показано, что у пациентов с ХЗП, в частности, с НАЖБП и АБП, отмечаются повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и дисбиотические изменения кишечного микробиома. Роль оси «микробиота – кишечник – печень» подробно описана в генезе НАЖБП и АБП. Хроническое употребление алкоголя приводит к увеличению колоний грамотрицательных бактерий в слизистой кишечника и, как следствие, к накоплению эндотоксинов (липолисахаридные компоненты клеточных мембран бактерий). Ацетальдегид, образующийся при помощи АДГ кишечного эпителия, стимулирует фосфорилирование тирозина плотных контактов клеток, увеличивая проницаемость слизистой кишечника, что ведет к транслокации эндотоксинов в портальный кровоток. Для НАЖБП основным фактором риска является ожирение, также ассоциированное с дисбиотическими изменениями кишечного микробиома. У лиц с ожирением отмечается повышение *Firmicutes*, снижение *Bacteroidetes*, опосредованная редукция синтеза короткоцепочечных жирных кислот и повышение проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что приводит к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток.



Поступила / Received 07.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2022

Принята в печать / Accepted 01.03.2022

## Список литературы / References

1. Komova A., Maevskaya M., Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. *Am J Clin Med Res*. 2014;2(5):99–102. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/280769675\\_Prevalence\\_of\\_Liver\\_Disease\\_in\\_Russia's\\_Largest\\_City\\_A\\_Population-based\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/280769675_Prevalence_of_Liver_Disease_in_Russia's_Largest_City_A_Population-based_Study).
2. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.-C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593–608. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.005>.
3. Setiawan V.W., Stram D.O., Porcel J., Lu S.C., Le Marchand L., Noureddin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*. 2016;64(6):1969–1977. <https://doi.org/10.1002/hep.28677>.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/684-h2-rasprostranennost-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni-u-patsientov-ambulatorno-polikliniche/show/full>.
5. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/684-h2-rasprostranennost-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni-u-patsientov-ambulatorno-polikliniche/show/full>.

- <https://docplayer.com/52977167-l-v-maev-d-n-andreev-d-t-dicheva-e-i-kuznetsova-nealkogolnaya-zhировaya-bolezni-pecheni-posobie-dlya-vrachey.html>.
- Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Nonalcoholic fatty liver disease*. Moscow: Prima Print; 2017. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.com/52977167-l-v-maev-d-n-andreev-d-t-dicheva-e-i-kuznetsova-nealkogolnaya-zhировaya-bolezni-pecheni-posobie-dlya-vrachey.html>.
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2020. 68 с. Режим доступа: <http://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf>. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Nonalcoholic fatty liver disease from the point of view of modern medicine*. Moscow: Prima Print; 2020. 68 p. (In Russ.) Available at: <http://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf>.
  7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: 2017. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine*. Moscow; 2017. (In Russ.)
  8. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние и проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108–116. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>. Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(4):108–116. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
  9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме*. М.: Прима Принт; 2020. 52 с. Режим доступа: <http://zacofalk.ru/files/5e000ed38c4ad7b151f5545715a0b-c3c1640635183.pdf>. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Liver and biliary tract in metabolic syndrome*. Moscow: Prima Print; 2020. 52 p. (In Russ.) Available at: <http://zacofalk.ru/files/5e000ed38c4ad7b151f5545715a0b-c3c1640635183.pdf>.
  10. Zheng Z., Wang B. The Gut-Liver Axis in Health and Disease: The Role of Gut Microbiota-Derived Signals in Liver Injury and Regeneration. *Front Immunol*. 2021;12:775526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.775526>.
  11. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>.
  12. Konturek P.C., Harsch I.A., Konturek K., Schink M., Konturek T., Neurath M.F., Zopf Y. Gut–Liver Axis: How Do Gut Bacteria Influence the Liver? *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3):79. <https://doi.org/10.3390/medsci6030079>.
  13. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоаскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
  14. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193–217. [https://doi.org/10.1007/164\\_2016\\_107](https://doi.org/10.1007/164_2016_107).
  15. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.D., Serino M. et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>.
  16. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190539>. Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190539>.
  17. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(5):87–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-87-95>. Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(5):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-87-95>.
  18. Bevins C.L., Salzman N.H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(5):356–368. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2546>.
  19. van der Flier L.G., Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:241–260. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163145>.
  20. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M.S. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(9):564–580. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.80>.
  21. Morris G., Berk M., Carvalho A.F., Caso J.R., Sanz Y., Maes M. The Role of Microbiota and Intestinal Permeability in the Pathophysiology of Autoimmune and Neuroimmune Processes with an Emphasis on Inflammatory Bowel Disease Type 1 Diabetes and Chronic Fatigue Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(40):6058–6075. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160914182822>.
  22. Kerckhoffs A.P., Akkermans L.M., de Smet M.B., Besselink M.G., Hietbrink F., Bartelink I.H. et al. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome patients: effects of NSAIDs. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):716–723. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0765-9>.
  23. Hammer A.M., Morris N.L., Earley Z.M., Choudhry M.A. The First Line of Defense: The Effects of Alcohol on Post-Burn Intestinal Barrier, Immune Cells, and Microbiome. *Alcohol Res*. 2015;37(2):209–222. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695746/>.
  24. Park M.Y., Kim M.Y., Seo Y.R., Kim J.S., Sung M.K. High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity. *J Cancer Prev*. 2016;21(2):95–103. <https://doi.org/10.15430/JCP.2016.21.2.95>.
  25. Park J.W., Kim S.-E., Lee N.Y., Kim J.H., Jung J.-H., Jang M.-K. et al. Role of Microbiota-Derived Metabolites in Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):426. <https://doi.org/10.3390/ijms23010426>.
  26. Maccioni L., Gao B., Leclercq S., Pirlot V., Horsmans Y., De Timary P. et al. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1782157. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1782157>.
  27. Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M., Cammarota G., Ricci R. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877–1887. <https://doi.org/10.1002/hep.22848>.
  28. Luther J., Garber J.J., Khalili H., Dave M., Bale S.S., Jindal R. et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):222–232. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.001>.
  29. De Munck T.J.I., Xu P., Verwijs H.J.A., Masclee A.A.M., Jonkers D., Verbeek J., Koek G.H. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40(12):2906–2916. <https://doi.org/10.1111/liv.14696>.
  30. Shah A., Shanahan E., Macdonald G.A., Fletcher L., Ghasemi P., Morrison M. et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2017;37(4):388–400. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608832>.
  31. Wijarnpreecha K., Lou S., Wattanasuntorn K., Kroner P.T., Cheungpasitporn W., Lukens F.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(5):601–608. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001541>.
  32. Ghetti F.F., Oliveira D.G., de Oliveira J.M., Ferreira L.E.V.V.C., Cesar D.E., Moreira A.P.B. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):861–876. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1524-x>.
  33. Bull-Otterson L., Feng W., Kirpich I., Wang Y., Qin X., Liu Y. et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment. *PLoS One*. 2013;8(1):e53028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053028>.
  34. Bull-Otterson L., Feng W., Kirpich I., Wang Y., Qin X., Liu Y. et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e53028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053028>.
  35. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;(2):36–39. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/b43/b436673f255d-447712c327e8c2f0bd69.pdf>. Maev I.V., Andreev D.N. Nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms of development, clinical forms and drug correction. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)* 2012;(2):36–39. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/b43/b436673f255d-447712c327e8c2f0bd69.pdf>.
  36. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умарова Р.М. *Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени*. М.; 2021. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Umyarova R.M. *Metabolically associated fatty liver disease*. Moscow; 2021. (In Russ.)
  37. Leech B., Schloss J., Steel A. Treatment Interventions for the Management of Intestinal Permeability: A Cross-Sectional Survey of Complementary

- and Integrative Medicine Practitioners. *J Altern Complement Med*. 2019;25(6):623–636. <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0374>.
38. Leech B., McIntyre E., Steel A., Sibbritt D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2019;73(10):e13385. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13385>.
39. Панфилова В.Н., Таранушенко Т.Е. Применение энтеросорбентов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(6):34–39. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.516>.
40. Panfilova V.N., Taranushenko T.E. Application of enterosorbents in clinical practice. *Pediatric Pharmacology*. 2012;9(6):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.516>.
40. Снарская Е.С. Лактофильтрум в терапии atopического дерматита. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2011;2(15):19–22. Режим доступа: <https://medi.ru/info/2842>.
- Snarskaya E.S. Lactofiltrum in the treatment of atopic dermatitis. *Modern Problems of Dermatovenerology, Immunology and Medical Cosmetology*. 2011;2(15):19–22. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/2842>.
41. Круглова Л.С., Петрий М.Н., Генслер Е.М. Микробиота кишечника: роль в развитии atopического дерматита и методы терапии при ее нарушении. *Медицинский алфавит*. 2020;(6):22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-22-27>.
- Kruglova L.S., Petriy M.N., Gensler E.M. Role of intestinal microbiota in development of atopic dermatitis and methods of its treatment in case of its violation. *Medical Alphabet*. 2020;(6):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-22-27>.
42. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Тихонов И.Н. *Клинические рекомендации: Фиброз и цирроз печени*. М.; 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715\\_1#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1#doc_a1).
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Tikhonov I.N. *Clinical guidelines: Fibrosis and cirrhosis of the liver*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715\\_1#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1#doc_a1).
43. Luo M., Li L., Lu C.-Z., Cao W.K. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1250–1257. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834d1938>.
44. Янкова В.Г., Удянская И.Л., Григорьева С.В., Грибанова С.В., Слонская Т.К., Жукова А.А. и др. Исследование бинарной активности лекарственного препарата Лактофильтрум®. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(5):110–117. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-5-110-116>.
- Yankova V.G., Udyanskaya I.L., Grigoryeva V.Yu., Gribanova S.V., Slonskaya T.K., Zhukova A.A. Analysis of binary activity of Lactofiltrum®. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(5):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-5-110-116>.

### Информация об авторах:

**Дичева Диана Тодоровна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; [di.di4eva@yandex.ru](mailto:di.di4eva@yandex.ru)

**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru)

### Information about the authors:

**Diana D. Dicheva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; [di.di4eva@yandex.ru](mailto:di.di4eva@yandex.ru)

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

# Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени

**К.А. Иконникова**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2129-8542>, karolin.ikonnikova@yandex.ru  
**Н.Н. Ерошенко**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8677-1946>, eroshchenko\_n\_n@staff.sechenov.ru  
**В.Н. Дроздов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, drozdov\_v\_n@staff.sechenov.ru  
**Е.В. Ших**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru  
**С.Ю. Сереброва**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetasurebrova@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; Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

## Резюме

**Введение.** Диагностика алкогольного поражения печени ограничена отсутствием инструмента достоверного выявления связи настоящего ухудшения состояния пациента с употреблением алкоголя или с другими причинами.

**Цель** – провести сравнительную оценку клинико-диагностической значимости биохимических показателей функции печени и их расчетных производных в качестве биомаркеров алкоголя у пациентов с алкогольным циррозом печени.

**Материал и методы.** В обсервационное исследование включены 112 совершеннолетних мужчин с алкогольным циррозом печени. У пациентов оценивались тяжесть цирроза печени по шкале Чайлд – Пью, уровень фосфатидилэтанола и биохимических показателей функции печени. Проанализирована связь употребления алкоголя с изменением показателей функции печени с определением их чувствительности и специфичности.

**Результаты.** У пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд – Пью, употреблявших алкоголь, отмечались более высокие уровни альбумина, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и более низкие значения креатинина, прямого и общего билирубина, мочевины и АЧТВ по сравнению с пациентами, не употребляющими алкоголь ( $p < 0,05$ ). У пациентов, употребляющих алкоголь, с циррозом печени класса С – более высокий уровень АЛТ по сравнению с воздерживающимися ( $p < 0,05$ ). Оказались статистически значимыми отношения между фактом употребления по фосфатидилэтанола и отношением ГГТ пациентов к ГГТ<sub>норм.</sub><sup>2</sup> а также между отношением ГГТ к щелочной фосфатазе и степенью повышения ГГТ. Для оценки факта употребления алкоголя наибольшей чувствительностью обладает ГГТ  $> 65$  МЕ/л (75,5%), наибольшей специфичностью – показатель отношения ГГТ пациента к нормальному значению ГГТ  $> 2$  (82,9%).

**Вывод.** По сравнению с известными 100%-й чувствительностью и более чем 92%-й специфичностью фосфатидилэтанола как маркера алкоголя среди показателей функции печени и их производных наибольшей чувствительностью/специфичностью обладают ГГТ  $> 65$  МЕ/л (соответственно 75,5 и 65%) и ГГТ<sub>норм.</sub>  $> 2$  (соответственно 37,7 и 82,9%), что позволяет использовать совокупность данных параметров как показатель употребления алкоголя в рутинной практике.

**Ключевые слова:** алкогольный цирроз печени, фосфатидилэтанол, биомаркеры алкоголя, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза

**Для цитирования:** Иконникова К.А., Ерошенко Н.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю. Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. *Медицинский совет.* 2022;16(7):76–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-76-83>.

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

## Debating capabilities of biochemical markers of liver function in patients with alcoholic liver cirrhosis

**Karolina A. Ikonnikova**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2129-8542>, karolin.ikonnikova@yandex.ru  
**Nikolay N. Eroshchenko**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8677-1946>, eroshchenko\_n\_n@staff.sechenov.ru  
**Vladimir N. Drozdov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, drozdov\_v\_n@staff.sechenov.ru  
**Evgenia V. Shikh**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru  
**Svetlana Yu. Serebrova**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetasurebrova@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 Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

## Abstract

**Introduction.** The diagnosis of alcohol-related liver disease is limited by the lack of a tool to reliably identify whether the present deterioration in the patient's condition is due to alcohol consumption or other causes.

**Purpose.** to conduct a comparative assessment of the clinical and diagnostic significance of liver function biochemical indicators (AST, ALT, GGT, ALP) and their calculated derivatives (AST/ALT, GGT/ALP, GGT/GGTn, ALP/ALPn) as markers of alcohol consumption in patients with alcoholic liver cirrhosis.

**Material and methods.** The observational study included 112 men over 18 years of age with alcohol-related liver cirrhosis. The patients were assessed the severity of liver cirrhosis according to the Child-Pugh scale, performed general and biochemical blood tests, coagulation test, assessment of the fact of alcohol consumption by the level of phosphatidylethanol. An analysis was made of the relationship between alcohol consumption and changes in laboratory parameters of liver function, with the determination of their sensitivity and specificity.

**Results.** Patients with Child-Pugh B cirrhosis who consumed alcohol on phosphatidylethanol had higher levels of plasma albumin, GGT, and lower values of creatinine, direct and total bilirubin, urea, and aPTT compared with patients who did not drink alcohol ( $p < 0.05$ ). Alcohol-drinking patients with class C cirrhosis have higher ALT levels compared with abstinent patients with the same severity of cirrhosis ( $p < 0.05$ ). The relationship between the fact of alcohol consumption, determined by the level of phosphatidylethanol, and the ratio of GGT of patients to the normal GGT value, as well as between the ratio of GGT to alkaline phosphatase and the degree of increase in GGT, turned out to be statistically significant. To assess the fact of alcohol consumption, the level of serum GGT  $> 65$  IU/L (75.5%) has the highest sensitivity, the highest specificity is the ratio of the patient's GGT to the normal value of GGT  $> 2$  (82.9%).

**Conclusion.** Compared with the known 100% sensitivity and  $> 92\%$  specificity of Peth as a alcohol biomarker, among the biochemical indicators of liver function and their calculated derivatives, GGT  $> 65$  IU/L have the greatest sensitivity or specificity (respectively, 75.5% and 65%) and GGTnorm.  $> 2$  (37.7% and 82.9%, respectively), which makes it possible to use the totality of these parameters as an indicator of the continued impact on the patient of the main etiological factor of alcohol-related liver cirrhosis in the routine practice of most medical organizations of the Russian Federation.

**Keywords:** alcohol-associated liver cirrhosis, phosphatidylethanol, alcohol biomarkers, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase

**For citation:** Ikonnikova K.A., Eroshchenko N.N., Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Yu. Debating capabilities of biochemical markers of liver function in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-76-83>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Употребление алкоголя занимает 7-е место среди факторов риска смертности и лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от последствий употребления алкоголя ежегодно погибает порядка 3 млн чел.<sup>1</sup> По данным недавнего исследования Н. Rumgay et al. (2021), в 2020 г. во всем мире 741 300 (4,1%) новых случаев рака были связаны с употреблением алкоголя. Среди злокачественных новообразований, связанных с алкоголем, наиболее часто встречался рак пищевода, печени и молочной железы. При этом наибольшее бремя связанных с алкоголем раковых заболеваний наблюдалось при чрезмерном ( $> 60$  г этанола в день) употреблении алкоголя – 46,7% [2]. Известно, что алкоголь является одним из этиологических факторов цирроза печени [3, 4]. Существует корреляция между риском развития цирроза и характером употребления алкоголя [5]. Так, риск развития цирроза печени выше у людей, которые употребляют  $> 30$  г этанола в сутки, чем у тех, кто употребляет  $< 30$  г (2,2 и 0,08% соответственно). Самый высокий риск развития цирроза печени наблюдается у людей, употребляющих более 120 г этанола в сутки (около 13,5%) [6].

В настоящее время диагностика алкогольного поражения ограничена отсутствием инструмента, позволяющего достоверно выявить, связано ли настоящее ухудшение в состоянии пациента с употреблением алкоголя или

другими причинами. Таким инструментом могут стать методы выявления факта и характера употребления алкоголя у пациента.

Непосредственное определение уровня этанола в крови, выдыхаемом воздухе или моче является высокоспецифичным и недорогим методом, но выведение этанола из крови происходит со скоростью, эквивалентной выведению 1 стандартной дозы (10 г этанола) в час. Таким образом, чувствительность этих тестов ограничена временем, прошедшим после прекращения употребления алкоголя, и они не позволяют судить о характере употребления [7, 8].

Применение опросного метода с помощью таких тестов, как AUDIT, CAGE, ограничено, с одной стороны, временем, отведенным на прием пациента, с другой – откровенностью интервьюеров [9–11]. Некоторые пациенты могут преуменьшать количество выпитого: по данным исследования А.И. Павлова, только 26% из 136 пациентов при первом общении с врачом сообщили о злоупотреблении [12].

Лабораторные показатели чрезмерного употребления алкоголя включают маркеры поражения печени, такие как трансаминазы: аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), а также средний объем эритроцитов (MCV) и углеводдефицитный трансферрин (УДТ) [13]. Их содержание может изменяться не только из-за употребления алкоголя, но и вследствие других причин. Так, на уровень АЛТ и ГГТ может влиять возраст пациента: у пожилых могут уменьшаться значения АЛТ и увеличиваться ГГТ; мужчины

<sup>1</sup> World Health Organization. *Global status report on alcohol and health 2018*. 472 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>.

имеют более высокий уровень ГТТ по сравнению с женщинами; уровень традиционных маркеров может изменяться при повреждениях печени лекарственного или вирусного происхождения. В связи с этим они обладают невысокой специфичностью для выявления факта и характера употребления алкоголя [14–17].

В современной практике все большее распространение находит определение прямых маркеров алкоголя, к которым относят этилглюкуронид (ЭГ), этилсульфат (ЭС), этиловые эфиры жирных кислот (ЭЭЖК) и фосфатидилэтанол (ФЭ). Обнаружение указанных соединений не свидетельствует о токсическом действии этанола на органы, что позволяет использовать их в качестве маркеров употребления алкоголя вне зависимости от тяжести поражения печени [16].

Наиболее часто в последние годы обсуждаются возможности и перспективы определения в крови ФЭ. Он образуется при участии фермента фосфолипазы D в клеточных мембранах только в присутствии этанола. Продукция ФЭ начинается при употреблении этанола и заканчивается в течение 8 ч после его прекращения. При злоупотреблении алкоголем ФЭ может обнаруживаться в крови до 2–3 нед. Для предупреждения ложноположительных результатов в настоящее время показателем неслучайного (например, при использовании ополаскивателей для рта) употребления алкоголя принято пороговое значение в 20 нг/мл [18].

**Цель работы** – провести сравнительную оценку клинико-диагностической значимости биохимических показателей функции печени (АЛТ, АСТ, ГТТ, щелочная фосфатаза (ЩФ)) и их расчетных производных (АСТ/АЛТ, ГТТ/ЩФ, ГТТ/ГТТ<sub>норм.</sub>, ЩФ/ЩФ<sub>норм.</sub>) в качестве маркеров продолжающегося употребления алкоголя у пациентов с алкогольным циррозом печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обсервационное исследование. Критериями включения были мужской пол, возраст старше 18 лет, наличие алкогольного цирроза печени в анамнезе, диагноз верифицировался согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени [3]. Критерии невключения в исследование: наличие признаков желудочно-кишечного кровотечения, наличие признаков асцита-перитонита, цирроз печени вирусной этиологии.

В исследование были включены больные, поступившие в многопрофильный стационар в Москве. В первый день госпитализации пациенты проходили клинико-диагностическое обследование. Производились оценка тяжести цирроза печени по шкале Чайлд – Пью, общий и биохимический анализы крови, коагулограмма. Перед включением участники исследования подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Биохимический анализ крови проводился на биохимическом анализаторе VITROS 5.1FS, коагулограмма изу-

чалась на автоматическом анализаторе для исследования гемостаза Thrombolyzer XRM.

Для определения факта употребления алкоголя проводился количественный анализ ФЭ (ФЭ 16–0 : 18–1) методом ВЭЖХ-МС/МС (высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией). Обработка результатов анализа образцов была проведена с использованием программного обеспечения Analyst 1.6.1 и MultiQuant 3.0 (Sciex, Канада). Факт употребления алкоголя оценивался по значению ФЭ > 20 нг/мл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы MedCalc 18.11 для Windows XP и Vista. Объем выборки определяли на основании средних значений и среднеквадратичного отклонения уровня ГТТ в группах больных, употреблявших или не употреблявших алкоголь перед госпитализацией (ошибка 1-го типа альфа = 0,05, ошибка 2-го типа бета = 0,2), минимальное количество больных в группах сравнения – 17 чел. Для определения нормальности распределения в группах использовали критерий Колмогорова – Смирнова, если  $p < 0,05$ , то гипотеза нормальности распределения отвергалась. В случае нормального распределения значения представлялись в виде средней (M) и среднего квадратичного отклонения (s) и (или) ошибки средней (m). Для оценки изучаемых лабораторных параметров использовался 95%-й доверительный интервал. При сравнении разницы данных в группах использовали критерий Стьюдента. Разность распределения качественных признаков оценивали по значению  $\chi^2$ . Взаимосвязь между параметрами оценивали по результатам ROC-анализа, значения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), выписка из протокола №01-20 от 22.01.2020 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследуемую группу включено 112 мужчин с диагнозом «цирроз печени алкогольной этиологии». Средний возраст пациентов 50,5 года. Тяжесть цирроза печени по шкале Чайлд – Пью соответствовала классу В у 59 чел. (52,68%) и классу С у 53 чел. (47,32%). Основной причиной госпитализации являлся транзиторный асцит (46%). В контрольную группу вошли 25 здоровых добровольцев мужского пола (средний возраст 52,2 года) с нормальными показателями биохимического анализа крови, коагулограммы, не употребляющие алкоголь в течение последних 3 мес. по контролю ФЭ. Клиническая характеристика пациентов приведена в *табл. 1*.

В зависимости от результата количественного анализа на ФЭ и тяжести цирроза печени пациенты были разделены на группы: с уровнями ФЭ < 20 нг/мл (n = 56) и ФЭ > 20 нг/мл (n = 56). Внутри каждой из групп пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от тяжести цирроза печени. Результаты приведены в *табл. 2*.

У пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд – Пью, которые употребляли алкоголь (установлено на основании исследования ФЭ), отмечались более высокие значения альбумина по сравнению с пациентами, не употреблявшими алкоголь, с той же тяжестью цирроза печени, эта разница была статистически значима. Также у этих пациентов наблюдался статистически достоверно более низкий уровень креатинина, общего и прямого билирубина по сравнению с пациентами, не употребляющими алкоголь, и статистически значимо более высокий уровень ГГТ. Наибольшая разница была в показателях ГГТ. Уровень УДТ был статистически значимо выше у пациентов со значением ФЭ > 20 нг/л у пациентов с тяжестью цирроза печени класса как В, так и С по Чайлд – Пью. Таким образом, несмотря на одинаковую тяжесть цирроза печени, определяемую по Чайлд – Пью, у пациентов, принимавших алкоголь, признаки нарушения функции печени были менее выраженными, чем у пациентов, не принимавших алкоголь (подтверждено результатами анализа на ФЭ). У пациентов, употребляющих алкоголь по результатам теста на ФЭ, с циррозом печени класса С был более высокий уровень АЛТ по сравнению с воздерживающимися пациентами с той же тяжестью цирроза ( $42,4 \pm 20,6$  и  $30,6 \pm 18,9$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Был проведен ROC-анализ для выявления связи между употреблением алкоголя и изменением уровня фермен-

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 112)

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients in the study (n = 112)

| Характеристика                        | Количество участников исследования |       |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------|
|                                       | n                                  | %     |
| Возраст:                              |                                    |       |
| • < 30;                               | 5                                  | 4,46  |
| • 31–50;                              | 54                                 | 48,22 |
| • 51–70;                              | 48                                 | 42,86 |
| • ≥ 71                                | 5                                  | 4,46  |
| Тяжесть цирроза по шкале Чайлд – Пью: |                                    |       |
| • класс В;                            | 59                                 | 52,68 |
| • класс С                             | 53                                 | 47,32 |
| Варикозное расширение вен пищевода    |                                    |       |
| • 0-я ст.;                            | 86                                 | 76,79 |
| • I ст.;                              | 15                                 | 13,39 |
| • II ст.                              | 11                                 | 9,82  |
| Асцит:                                |                                    |       |
| • нет;                                | 28                                 | 25    |
| • транзиторный;                       | 46                                 | 41,07 |
| • рефрактерный                        | 38                                 | 33,93 |
| Печеночная энцефалопатия              |                                    |       |
| • < 30;                               | 10                                 | 8,93  |
| • 31–45;                              | 30                                 | 26,78 |
| • 46–55;                              | 9                                  | 8,04  |
| • 56–80;                              | 53                                 | 47,32 |
| • 81–120                              | 10                                 | 8,93  |

● **Таблица 2.** Результаты лабораторных методов исследования

● **Table 2.** Result of laboratory-based methods

| Показатель                 | Кон-трольная группа (n = 25) | Пациенты со значением ФЭ < 20 нг/мл     |             |   |             | Пациенты со значением ФЭ > 20 нг/мл     |             |   |             |
|----------------------------|------------------------------|---|-------------|---|-------------|---|-------------|---|-------------|
|                            |                              | Класс цирроза В по Чайлд – Пью (n = 26) |             | Класс цирроза С по Чайлд – Пью (n = 30) |             | Класс цирроза В по Чайлд – Пью (n = 38) |             | Класс цирроза С по Чайлд – Пью (n = 18) |             |
|                            |                              | M ± s                                   | 95% ДИ      |
| Альбумин, г/л              | 42 ± 0,5                     | 27,4 ± 5,9                              | 25,0–29,8   | 24,6 ± 5,1                              | 22,7–26,5   | 32,5 ± 4,8*                             | 30,9–34,1   | 27,3 ± 3,9                              | 25,4–29,2   |
| Амилаза, МЕ/л              | 40 ± 19,3                    | 60,1 ± 31,7                             | 47,3–72,9   | 46,9 ± 27,3                             | 36,7–57,1   | 56,6 ± 34,9                             | 45,1–68,1   | 38,5 ± 18,2                             | 29,5–47,6   |
| УДТ, %                     | 0                            | 0,41 ± 0,18                             | 0,34–0,48   | 0,37 ± 0,12                             | 0,32–0,41   | 0,72 ± 0,37*                            | 0,59–0,84   | 0,57 ± 0,382                            | 0,38–0,76   |
| Креатинин, мкмоль/л        | 63 ± 0,5                     | 168,3 ± 127,4                           | 116,8–219,8 | 114,6 ± 58,2                            | 92,9–136,3  | 103,6 ± 30,7*                           | 93,5–113,7  | 121,7 ± 49,5                            | 97,1–146,3  |
| Прямой билирубин, мкмоль/л | 3 ± 1,5                      | 80,0 ± 110,9                            | 35,2–110,9  | 68,3 ± 84,9                             | 36,6–100,0  | 31,9 ± 37,3*                            | 19,6–44,2   | 47,7 ± 26,6                             | 34,5–60,9   |
| Общий билирубин, мкмоль/л  | 19 ± 1,23                    | 104,1 ± 164,3                           | 37,7–170,5  | 116,6 ± 105,9                           | 77,1–156,1  | 47,1 ± 57,1*                            | 28,3–65,9   | 73,1 ± 37,8                             | 54,3–91,9   |
| Мочевина, ммоль/л          | 5 ± 3,1                      | 9,2 ± 6,0                               | 6,8–11,6    | 7,9 ± 6,1                               | 5,62–10,2   | 5,7 ± 5,7*                              | 3,8–7,6     | 8,3 ± 4,4                               | 6,11–10,5   |
| АЛТ, ЕД/л                  | 17 ± 4,3                     | 152,6 ± 332,5                           | 18,3–286,9  | 30,6 ± 18,9                             | 23,5–37,7   | 46,6 ± 31,2                             | 36,3–56,9   | 42,4 ± 20,6**                           | 32,2–52,6   |
| АСТ, ЕД/л                  | 4 ± 1,75                     | 159,7 ± 245,6                           | 60,5–258,9  | 85,2 ± 58,2                             | 63,5–106,9  | 90,9 ± 54,6                             | 73,0–108,9  | 122,4 ± 66,6                            | 86,3–152,5  |
| АЧТВ, сек                  | 30 ± 0,3                     | 48,4 ± 11,1                             | 43,9–52,9   | 44,9 ± 7,9                              | 42,0–47,9   | 34,7 ± 5,8*                             | 32,8–36,6   | 45,1 ± 15,9                             | 37,2–53,0   |
| ГГТ, ЕД/л                  | 61 ± 12,98                   | 126,5 ± 131,6                           | 73,4–131,6  | 225,8 ± 445,2                           | 59,6–392,0  | 338,4 ± 435,1*                          | 195,4–481,4 | 208,3 ± 311,8                           | 53,3–363,4  |
| МНО                        | 1 ± 0,2                      | 1,66 ± 0,79                             | 1,34–1,98   | 1,92 ± 0,48                             | 1,74–2,1    | 1,44 ± 0,31                             | 1,34–1,54   | 2,45 ± 1,5                              | 1,7–3,2     |
| Протромбин по Квику, %     | 85 ± 10,0                    | 64,6 ± 21,2                             | 65,04–73,2  | 50,3 ± 15,3                             | 44,6–56,01  | 73,2 ± 16,8                             | 67,7–78,7   | 47,1 ± 26,1                             | 34,1–60,1   |
| Щелочная фосфатаза, ЕД/л   | 199 ± 45,6                   | 259,0 ± 209,7                           | 174,3–343,7 | 293,4 ± 194,3                           | 220,9–366,0 | 277,7 ± 203,8                           | 210,7–344,7 | 361,2 ± 167,3                           | 278,0–444,4 |

\* Достоверность разницы между больными циррозом печени класса В по Чайлд – Пью с отрицательными и положительным тестом на употребление алкоголя по критерию Стьюдента;  $p < 0,05$ .

\*\* Достоверность разницы между больными циррозом печени класса С по Чайлд – Пью с отрицательными и положительным тестом на употребление алкоголя по критерию Стьюдента;  $p < 0,05$ .

● **Таблица 3.** ROC-анализ связи между употреблением алкоголя и изменением уровня ферментов печени

● **Table 3.** ROC-analysis of the relationship between alcohol consumption and changes in the liver enzymes level

| Переменная   | AUC   | 95% ДИ      | P      |
|--|-------|-------------|--------|
| АЛТ  | 0,558 | 0,439–0,672 | 0,375  |
| АСТ  | 0,505 | 0,395–0,614 | 0,941  |
| АСТ/АЛТ  | 0,603 | 0,492–0,706 | 0,119  |
| ГГТ  | 0,679 | 0,569–0,778 | 0,004  |
| ГГТ/ГГТ <sub>норм.</sub>                           | 0,682 | 0,571–0,780 | 0,004  |
| ЩФ   | 0,505 | 0,391–0,619 | 0,942  |
| ЩФ/ЩФ <sub>норм.</sub>                             | 0,506 | 0,392–0,620 | 0,930  |
| ГГТ/ЩФ   | 0,670 | 0,555–0,772 | 0,006  |
| ГГТ/ГГТ <sub>норм.</sub><br>ЩФ/ЩФ <sub>норм.</sub> | 0,744 | 0,610–0,851 | 0,0003 |

Примечание. P – достоверность корреляции.

тов печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ). Данные ROC-анализа приведены в *табл. 3*.

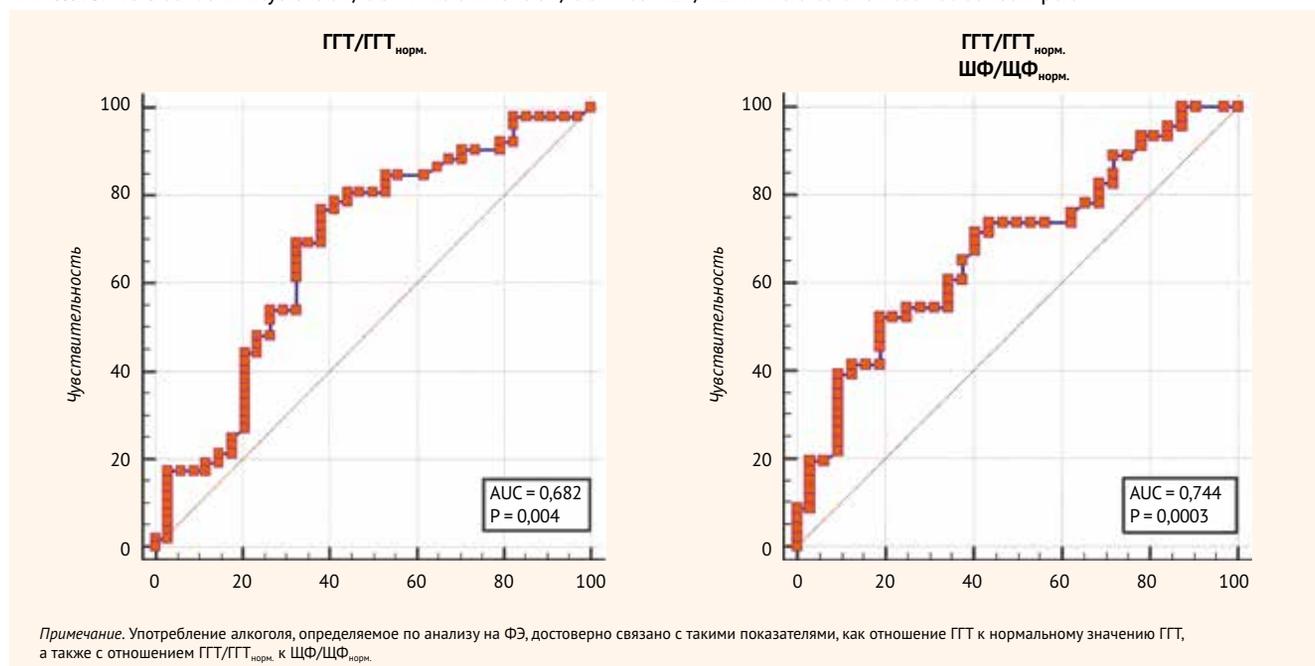
Были статистически значимы отношения между фактом употребления алкоголя, установленным на основании уровня ФЭ, и отношением активности ГГТ к его нормальному значению, а также между отношением ГГТ/ЩФ и степенью повышения ГГТ (отношение ГГТ к нормальному значению ГГТ). За нормальные значения уровня активности печеночных ферментов были приняты верхние границы референсных значений. Статистически значимые кривые AUC/ROC приведены на *рис.*

На основании проведенного анализа ROC-зависимости мы рассчитали чувствительность и специфичность данных показателей для диагностики поражения печени, связанного с приемом алкоголя (*табл. 4*).

Наибольшей чувствительностью обладает показатель ГГТ > 65 МЕ/л (75,5%), специфичностью – отношение ГГТ пациента к нормальному значению ГГТ > 2 (82,9%). Таким образом, наибольшую диагностическую ценность имеют показатели ГГТ > 65 МЕ/л и ГГТ/ГГТ<sub>норм.</sub> > 2.

● **Рисунок.** ROC-зависимость отношения ГГТ/ГГТ<sub>норм.</sub> и отношения ГГТ/ГГТ<sub>норм.</sub> к ЩФ/ЩФ<sub>норм.</sub> от употребления алкоголя

● **Picture.** ROC curve analysis GGT/GGT<sub>n</sub> ratio and GGT/GGT<sub>n</sub> to ALP/ALP<sub>n</sub> ratio to the alcohol consumption



Примечание. Употребление алкоголя, определяемое по анализу на ФЭ, достоверно связано с такими показателями, как отношение ГГТ к нормальному значению ГГТ, а также с отношением ГГТ/ГГТ<sub>норм.</sub> к ЩФ/ЩФ<sub>норм.</sub>

● **Таблица 4.** Диагностическая значимость показателей функции печени для установления факта употребления алкоголя у пациентов с циррозом печени, связанным с употреблением алкоголя

● **Table 4.** Diagnostic significance of liver function indicators for assessing fact of alcohol consumption in patients with alcohol-associated liver cirrhosis

| Показатель   | Чувствительность, % | Специфичность, % | Положительный предсказательный результат, % | Отрицательный предсказательный результат, % | Диагностическая точность, % |
|--|---------------------|------------------|---|---|-----------------------------|
| ГГТ > 65 МЕ/л  | 75,5                | 65               | 75  | 81,3  | 77,3                        |
| ГГТ/ГГТ норм (> 2)   | 37,7                | 82,9             | 79,6  | 42,8  | 70,4                        |
| ГГТ/ЩФ (> 0,6)   | 46,8                | 81,3             | 78,6  | 50,9  | 60,8                        |
| ГГТ/ГГТ <sub>норм.</sub><br>ЩФ/ЩФ <sub>норм.</sub> (> 2,7) | 58,7                | 78,1             | 70,4  | 56,8  | 66,7                        |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Характер употребления алкоголя в течение жизни рассматривается как самый главный предиктор развития алкогольного поражения печени. При продолжающемся употреблении эта патология может прогрессировать от стеатоза до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [19]. Установление характера употребления алкоголя и поощрение воздержания являются ключевыми факторами, влияющими на прогноз алкогольного поражения печени [3, 20]. С целью мотивации пациента на отказ от употребления спиртных напитков, а также для объективного определения факта приема алкоголя предложены его биомаркеры, чувствительность и специфичность которых у разных групп пациентов являются предметом дискуссий [21].

В настоящее время в клинической практике об употреблении алкоголя зачастую судят по таким маркерам, как АЛТ, АСТ и ГГТ. Эти маркеры обладают более низкой чувствительностью и специфичностью по сравнению с прямым маркером алкоголя – ФЭ.

В исследовании H. Andresen-Streichert et al. с участием пациентов с поражением печени ФЭ продемонстрированы высокая чувствительность (100%) по определению недавнего употребления спиртных напитков (за предшествующую неделю) и специфичность более 92% как для недавнего употребления, так и для более длительного алкогольного эксцесса [22]. У пациентов без поражения печени чувствительность и специфичность АЛТ составляют 32 и 92% соответственно, АСТ – 68 и 80%, ГГТ – 64 и 72%. Кроме высокой чувствительности и специфичности, ФЭ позволяет оценить характер употребления алкоголя у пациента, что может иметь важное значение для формирования лечебной тактики [7]. Так, для интерпретации результатов теста на ФЭ используется следующая классификация [18]:

- **ФЭ < 20 нг/мл** – абстиненция или легкое употребление алкоголя: в среднем менее 2 стандартных доз в день в течение нескольких дней в неделю;
- **ФЭ 20–200 нг/мл** – значительное потребление: умеренный уровень употребления спиртных напитков, в среднем от 2 до 4 стандартных доз в день в течение нескольких дней в неделю. Этот диапазон соответствует категории «Низкий риск» (мужчины до 40 г этанола в день; женщины до 20 г) и «Средний риск» (мужчины до 60 г в день; женщины 40 г) в классификации ВОЗ;
- **ФЭ > 200 нг/мл** – тяжелое потребление: чрезмерное употребление алкоголя, минимум 4 стандартных дозы в день несколько дней в неделю) что соответствует категории «Высокий риск» (мужчины 60–100 г в день; женщи-

ны – 41–60 г) и «Очень высокий риск» (мужчины > 101 г в день; женщины > 61 г) в классификации ВОЗ.

В нашем исследовании мы оценили диагностическую значимость используемых в клинической практике биохимических маркеров функции печени у пациентов с ранее установленным диагнозом «алкогольный цирроз печени», наибольшую диагностическую ценность показали показатели ГГТ > 65 МЕ/л и отношение ГГТ к нормальному значению > 2, но чувствительность и специфичность этих показателей были ниже, чем у ФЭ, что ставит под сомнение возможность их рутинного использования в качестве надежного маркера факта употребления алкоголя.

Полученные нами данные переключаются с таковыми других исследований. Так, в работе R. Iffland обнаружено, что значение ГГТ  $\geq 70$  Ед/л указывает на длительное злоупотребление алкоголем [23]. В другом исследовании с участием 6962 испытуемых сообщалось о среднем показателе сывороточной активности ГГТ 37,6 Ед/л у непьющих, 39,9 Ед/л у употребляющих по 1–150 г этанола в нед., 51,4 Ед/л – по 106–280 г в нед., 71,5 Ед/л – по 280–420 г в нед. [24].

Относительно низкую чувствительность и специфичность ГГТ для определения употребления алкоголя связывают с влиянием на активность этого маркера факторов, не связанных употреблением алкоголя, например, расовую принадлежность, индекс массы тела, употребление кофе, недостаточное питание, заболевания сердечно-сосудистой системы [25–30].

## ВЫВОДЫ

Наше исследование показывает, что у пациентов с циррозом печени, связанным с употреблением алкоголя, исследование биохимических показателей функции печени для подтверждения факта приема алкоголя имеет свои ограничения. По сравнению с известными 100%-й чувствительностью и более чем 92%-й специфичностью ФЭ как маркера продолжающегося употребления алкоголя среди биохимических показателей функции печени и их расчетных производных наибольшей чувствительностью или специфичностью обладают ГГТ > 65 МЕ/л (соответственно 75,5 и 65%) и ГГТ<sub>норм.</sub> > 2 (соответственно 37,7 и 82,9%), что позволяет использовать совокупность данных параметров в качестве признака сохраняющегося воздействия на больного основного этиологического фактора алкогольного цирроза печени в рутинной практике большинства медицинских организаций Российской Федерации.



Поступила / Received 25.03.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2022  
Принята в печать / Accepted 14.04.2022

## Список литературы / References

1. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015–1035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2).
2. Rumgay H., Shield K., Charvat H., Ferrari P., Sornpaisarn B., Obot I. et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1071–1080. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00279-5).
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Лушков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастро-*

- энтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(6):20–40. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190>.
4. Ginès P, Krag A., Abraldes J.G., Solà E., Fabrellas N., Kamath P.S. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359–1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X).
  5. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? *Curr Hepatol Rep*. 2017;16(2):152–157. <https://doi.org/10.1007/s11901-017-0343-0>.
  6. Szabo G., Kamath P.S., Shah V.H., Thursz M., Mathurin P. Alcohol-Related Liver Disease: Areas of Consensus, Unmet Needs and Opportunities for Further Study. *Hepatology*. 2019;69(5):2271–2283. <https://doi.org/10.1002/hep.30369>.
  7. Dasgupta A. *Alcohol and Its Biomarkers: Clinical Aspects and Laboratory Determination*. Elsevier; 2015. 312 p.
  8. Баринская Т.О., Смирнов А.В., Саломатин Е.М., Шаев А.И. Кинетика этанола в биологических средах. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2006;49(1):27–32. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9186951>.  
Barinskaya T.O., Smirnov A.V., Salomatina E.M., Shaev A.I. Kinetics of ethanol in biological environment. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2006;49(1):27–32. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9186951>.
  9. Saunders J.B., Aasland O.G., Babor T.F., de la Fuente J.R., Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption – II. *Addiction*. 1993;88(6):791–804. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>.
  10. Bush B., Shaw S., Cleary P., Delbanco T.L., Aronson M.D. Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire. *Am J Med*. 1987;82(2):231–235. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90061-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90061-1).
  11. Lange S., Shield K., Monteiro M., Rehm J. Facilitating Screening and Brief Interventions in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis of the AUDIT as an Indicator of Alcohol Use Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(10):2028–2037. <https://doi.org/10.1111/acer.14171>.
  12. Павлов А.И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение в многопрофильном стационаре. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;4(4):30–37. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/alkogolnaya\\_bolezn\\_pecheni\\_diagnostika\\_i\\_lechenie\\_v\\_mnogoprofilnom\\_statsionare.html](https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_bolezn_pecheni_diagnostika_i_lechenie_v_mnogoprofilnom_statsionare.html).  
Pavlov A.I. Alcoholic liver disease: diagnosis and management in general hospital. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;4(4):30–37. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/alkogolnaya\\_bolezn\\_pecheni\\_diagnostika\\_i\\_lechenie\\_v\\_mnogoprofilnom\\_statsionare.html](https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_bolezn_pecheni_diagnostika_i_lechenie_v_mnogoprofilnom_statsionare.html).
  13. Woźniak M.K., Wiergowski M., Namieśnik J., Bizziuk M. Biomarkers of Alcohol Consumption in Body Fluids – Possibilities and Limitations of Application in Toxicological Analysis. *Curr Med Chem*. 2019;26(1):177–196. <https://doi.org/10.2174/0929867324666171005111911>.
  14. Dong M.H., Bettencourt R., Brenner D.A., Barrett-Connor E., Loomba R. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):285–290.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.014>.
  15. England K., Thorne C., Pembrey L., Tovo P.A., Newell M.L. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):71–77. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181818fc63b>.
  16. Stewart S.H. Phosphatidylethanol and Alcohol Use in Liver Disease Patients. In: Patel V., Preedy V. (eds.). *Biomarkers in Liver Disease. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications*. Springer, Dordrecht; 2017. pp. 527–544. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7675-3\\_18](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7675-3_18).
  17. Conigrave K.M., Davies P., Haber P., Whitfield J.B. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction*. 2003;98(2 Suppl):31–43. <https://doi.org/10.1046/j.1359-6357.2003.00581.x>.
  18. Ulwelling W., Smith K. The PEth Blood Test in the Security Environment: What it is; Why it is Important; and Interpretative Guidelines. *J Forensic Sci*. 2018;63(6):1634–1640. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13874>.
  19. Celli R., Zhang X. Pathology of Alcoholic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(2):103–109. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00010>.
  20. Nguyen V.L., Haber P.S., Seth D. Applications and Challenges for the Use of Phosphatidylethanol Testing in Liver Disease Patients (Mini Review). *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42(2):238–243. <https://doi.org/10.1111/acer.13558>.
  21. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;71(1):306–333. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>.
  22. Andresen-Streichert H., Beres Y., Weinmann W., Schröck A., Müller A., Skopp G. et al. Improved detection of alcohol consumption using the novel marker phosphatidylethanol in the transplant setting: results of a prospective study. *Transpl Int*. 2017;30(6):611–620. <https://doi.org/10.1111/tri.12949>.
  23. Iffland R. New ways to use biochemical indicators of alcohol abuse to regrant licences in a fairer manner after drunken driving in Germany. *Alcohol Alcohol*. 1996;31(6):619–620. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcalca.a008201>.
  24. Sillanaukee P., Massot N., Jousilahti P., Vartiainen E., Poikolainen K., Olsson U., Alho H. Enhanced clinical utility of gamma-CDT in a general population. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(8):1202–1206. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10968658/>.
  25. Kunutsor S.K. Gamma-glutamyltransferase-friend or foe within? *Liv Int*. 2016;36(12):1723–1734. <https://doi.org/10.1111/liv.13221>.
  26. Whitehead T.P., Robinson D., Allaway S.L. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on serum liver enzyme activities: a dose-related study in men. *Ann Clin Biochem*. 1996;33(Pt 6):530–535. <https://doi.org/10.1177/000456329603300607>.
  27. Ikeda M., Maki T., Yin G., Kawate H., Adachi M., Ohnaka K. et al. Relation of coffee consumption and serum liver enzymes in Japanese men and women with reference to effect modification of alcohol use and body mass index. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70(3):171–179. <https://doi.org/10.3109/00365511003650165>.
  28. Klatsky A.L., Morton C., Udaltsova N., Friedman G.D. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*. 2006;166(11):1190–1195. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.11.1190>.
  29. Urso C., Brucculeri S., Caimi G. Marked elevation of transaminases and pancreatic enzymes in severe malnourished male with eating disorder. *Clin Ter*. 2013;164(5):e387–e391. <https://doi.org/10.7417/ct.2013.1619>.
  30. Lofthus D.M., Stevens S.R., Armstrong P.W., Granger C.B., Mahaffey K.W. Pattern of liver enzyme elevations in acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2012;23(1):22–30. <https://doi.org/10.1097/mca.0b013e32834e4ef1>.

### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю.

Написание текста – Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н.

Сбор и обработка материала – Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю.

Анализ материала – Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю.

Утверждение окончательного варианта статьи – Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю.

### Contribution of authors:

Study concept and design – Karolina A. Ikonnikova, Nikolay N. Eroshchenko, Vladimir N. Drozdov, Evgenia V. Shikh, Svetlana Yu. Serebrova

Text development – Karolina A. Ikonnikova, Nikolay N. Eroshchenko

Collection and processing of material – Karolina A. Ikonnikova, Nikolay N. Eroshchenko, Vladimir N. Drozdov, Evgenia V. Shikh, Svetlana Yu. Serebrova

Material analysis – Karolina A. Ikonnikova, Nikolay N. Eroshchenko, Vladimir N. Drozdov, Evgenia V. Shikh, Svetlana Yu. Serebrova

Approval of the final version of the article – Vladimir N. Drozdov, Evgenia V. Shikh, Svetlana Yu. Serebrova

---

**Информация об авторах:**

**Иконникова Каролина Андреевна**, 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; karolin.ikonnikova@yandex.ru

**Ерошенко Николай Николаевич**, химик-эксперт Центра биоаналитических исследований и молекулярного дизайна Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; eroshchenko\_n\_n@staff.sechenov.ru

**Дроздов Владимир Николаевич**, д.м.н., 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; drozdov\_v\_n@staff.sechenov.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; shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru

**Сереброва Светлана Юрьевна**, д.м.н., 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; главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; svetaserbrova@mail.ru

**Information about the authors:**

**Karolina A. Ikonnikova**, Postgraduate Student, 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; karolin.ikonnikova@yandex.ru

**Nikolay N. Eroshchenko**, Expert-Chemist of the Center for Bioanalytical Research and Molecular Design of the Scientific and Technological Park of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; eroshchenko\_n\_n@staff.sechenov.ru

**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; drozdov\_v\_n@staff.sechenov.ru

**Evgenia V. Shikh**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru

**Svetlana Yu. 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 of the Center for Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; svetaserbrova@mail.ru

## Особенности ведения пациентов с желчнокаменной болезнью: клинический пример

И.Г. Пахомова<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Н.Н. Варламова<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9905-4089>, topsi2005@mail.ru

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>2</sup> ПолиКлиника ЭКСПЕРТ; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

### Резюме

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенно среди лиц трудоспособного возраста, и имеет четкую тенденцию к росту и расширению возрастного диапазона в сторону омоложения. На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза ЖКБ, изучены и описаны факторы риска, клинические проявления, среди которых важное значение имеет бессимптомное течение ЖКБ, которое часто отмечается на I, латентной стадии заболевания. Именно на данном этапе проведение профилактического консервативного лечения у большинства пациентов позволяет избежать камнеобразования. Однако после констатации билиарного сладжа терапевтическая коррекция не проводится. Вместе с тем применение пероральной литолитической терапии возможно и на II стадии ЖКБ при бессимптомном течении или при редких приступах желчной колики, отсутствии нарушений проходимости внепеченочных желчных протоков, а также в случае несогласия пациента на холецистэктомию с целью стабилизации процесса камнеобразования. Среди препаратов, применяемых в качестве пероральной литолитической терапии, используют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), которая эффективна преимущественно при холестериновых (рентгенонегативных) конкрементах размером до 15–18 мм или при билиарном сладже в виде замазкообразной желчи. Известно, что УДХК изменяет соотношение «холестерин – желчные кислоты» в желчи, что способствует мобилизации холестерина из желчных камней и вызывает частичное или полное их растворение, предупреждает образование новых конкрементов. В данной статье представлен обзор литературы по этиопатогенетическим, клиническим особенностям ЖКБ, а также терапии холелитиаза в первую очередь с акцентом на профилактику данного заболевания. Приводится разбор клинического случая с обсуждением рациональной фармакокоррекции при ЖКБ.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, холелитиаз, билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота, профилактика

**Для цитирования:** Пахомова И.Г., Варламова Н.Н. Особенности ведения пациентов с желчнокаменной болезнью: клинический пример. *Медицинский совет*. 2022;16(7):84–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-84-91>.

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

## Aspects of management of patients with cholelithiasis: clinical example

Inna G. Pakhomova<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Natalya N. Varlamova<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9905-4089>, topsi2005@mail.ru

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

<sup>2</sup> Polyclinic EXPERT; 63, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

### Abstract

Gallstone disease (GSD) is currently one of the most common diseases of the gastrointestinal tract, especially among people of working age, and has a clear tendency to increase and expand the age range towards rejuvenation. To date, the possible links in the pathogenesis of cholelithiasis have been well studied and described, risk factors and clinical manifestations have been studied and described, among which the asymptomatic course of cholelithiasis, which is often noted at the first latent stage of the disease, is important. It is at this stage that preventive conservative treatment allows most patients to avoid stone formation. However, after ascertaining biliary sludge, therapeutic correction is not carried out. Among the drugs used as oral litholytic therapy, ursodeoxycholic acid (UDCA) is used, which is effective for predominantly cholesterol (X-ray negative) calculi up to 15–18 mm in size or biliary sludge in the form of putty bile. It is known that UDCA changes the ratio of cholesterol/bile acids in bile, which contributes to the mobilization of cholesterol from gallstones and cause their partial or complete dissolution, and prevent the formation of new calculi. At the same time, the use of oral litholytic therapy is also possible at stage 2 of cholelithiasis with asymptomatic or rare attacks of biliary colic, the absence of violations of the patency of the extrahepatic bile ducts, and also if the patient does not agree to cholecystectomy in order to stabilize the process of stone formation. This article presents a review

of the literature on the etiopathogenetic, clinical features of cholelithiasis, as well as the treatment of cholelithiasis, primarily with an emphasis on the prevention of this disease. An analysis of a clinical case is given with a discussion of rational pharmacocorrection in cholelithiasis.

**Keywords:** gallstone disease, holecystitis, biliary sludge, ursodeoxycholic acid, prevention

**For citation:** Pakhomova I.G., Varlamova N.N. Aspects of management of patients with cholelithiasis: clinical example. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):84–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-84-91>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является достаточно распространенным заболеванием [1, 2]: ее регистрируют с частотой приблизительно 10–15% в странах с западным стилем жизни и особенностями питания (потреблением повышенного количества простых углеводов). При этом генетический фактор также вносит значимый вклад в развитие ЖКБ, что подтверждается более частым выявлением желчных камней у людей первой степени родства с больными ЖКБ, а также высокой распространенностью ЖКБ у определенных народностей [3, 4].

Наряду с генетическим фактором риска развития ЖКБ важное значение имеют такие факторы, как возраст, женский пол, беременность, заместительная гормональная терапия, ожирение, сахарный диабет, быстрое похудение и др. [2].

Классический портрет пациента с ЖКБ – это женщина старше 40 лет с избыточной массой тела и родами в анамнезе. Однако за последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости ЖКБ у более молодых пациентов и даже детей, что объясняется особенностями питания и ожирением с детских лет.

Лечение ЖКБ зависит от конкретной клинической ситуации, когда пациент получает консервативную литолитическую терапию либо при наличии определенных показаний нуждается в хирургической коррекции – холецистэктомии (ХЭ). При этом следует подчеркнуть, что диагностированная ЖКБ для хирурга изначально является заболеванием, требующим проведения хирургического вмешательства. В хирургических кругах до сих пор существует мнение о том, что пациенты, перенесшие ХЭ, не нуждаются в какой-либо последующей медикаментозной консервативной коррекции, поскольку само по себе удаление желчного пузыря (ЖП) вместе с конкрементами «автоматически» устраняет факторы, способствовавшие возникновению, развитию и прогрессированию заболевания [5].

Однако врач-гастроэнтеролог или терапевт в своей клинической практике видит пациентов с различными симптомами и проявлениями последствий ХЭ в рамках постхолецистэктомического синдрома, что требует дополнительного обследования и назначения порой немалого количества лекарственных препаратов. Данный факт обуславливает рассмотрение возможности применения консервативных методов лечения еще на этапе начальных стадий ЖКБ.

**Цель данной публикации** – представить данные обзора литературы по особенностям ведения пациентов с ЖКБ с учетом этиопатогенеза заболевания и акцентом на консервативную терапию заболевания еще до выполнения ХЭ, которую можно избежать при рациональной фармакокоррекции, и провести разбор клинического случая.

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Известно, что основной причиной образования камней в ЖП служит избыточная концентрация желчи. Различают конкременты двух основных видов – холестериновые и пигментные [2, 6]. Холестериновые камни содержат более 50% холестерина, иногда до 90% при чисто холестериновых камнях. Пигментные конкременты имеют в своем составе менее 20% холестерина и состоят преимущественно из кальция билирубината, полимероподобных комплексов кальция и гликопротеинов слизи. Пигментные камни чаще встречаются у лиц азиатского происхождения, при бактериальной контаминации желчных путей и паразитозе, хроническом гемолизе, болезни Крона, синдроме Жильбера и др.

Для формирования желчных камней необходимы определенные условия. В первую очередь происходят перенасыщение желчи холестерином, нуклеация кристаллов моногидрата холестерина, которая может чаще происходить при наличии провоцирующих факторов. Важное значение имеет снижение моторики ЖП вследствие снижения чувствительности к холецистокинину и (или) автономной нейропатии, что обуславливает неполный выброс перенасыщенной желчи, формирование билиарного сладжа. Образование последнего можно рассматривать как ступень, предшествующую формированию холестериновых камней, т. е. как начальную стадию ЖКБ, что подтверждается выявлением со временем конкрементов в ЖП у 8–20% пациентов с ранее диагностированным билиарным сладжем [7, 8].

Билиарный сладж представляет собой образование толстого слоя слизистого материала, состоящего из кристаллов лецитин-холестерина, моногидрата холестерина, билирубината кальция, муцинового геля. При ультразвуковом исследовании билиарный сладж обычно выглядит как слой осадка полулунной формы в низко расположенной части ЖП (*рис. 1*). Согласно наблюдениям, в 18% случаев билиарный сладж может исчезать

● **Рисунок 1.** Билиарный сладж по результатам ультразвукового исследования  
 ● **Figure 1.** Biliary sludge based on the ultrasonography findings



в течение ближайших 2 лет, особенно при соблюдении диетических мероприятий, в 60% случаев исчезает и появляется вновь, а в 6% случаев могут возникать приступы билиарной колики. Исчезновение билиарного сладжа как на фоне консервативной терапии, так и спонтанное позволяет говорить о возможной обратимости ЖКБ на ранних стадиях, что предопределяет некоторые терапевтические подходы.

Выделяют 3 основных варианта билиарного сладжа [9]:

- 1) микролитиаз;
- 2) замазкообразная желчь;
- 3) сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

По клиническим стадиям ЖКБ подразделяют [2, 9]:

- I – начальная (предкаменная);
- II – формирования желчных камней;
- III – хронического калькулезного холецистита;
- IV – осложнений.

Необходимо подчеркнуть, что I стадия ЖКБ как раз является стадией формирования билиарного сладжа, которая должна быть отражена в клиническом диагнозе и требует соответствующей терапевтической коррекции, особенно у пациентов с факторами риска.

Течение ЖКБ имеет свои особенности. По своим клиническим проявлениям различают: бессимптомное камненосительство (или латентное течение), желчная (билиарная) колика, диспепсический вариант, маска другого заболевания (*табл. 1*) [2, 9].

Латентное течение ЖКБ встречается достаточно часто: у 60–80% больных с камнями в ЖП и у 10–20% – с камнями в желчных протоках [9].

Болевая форма считается классическим проявлением холелитиаза, с которой чаще всего сталкиваются именно хирурги. В общей популяции больных ЖКБ болевой вариант встречается в 7–10% случаев. Приступ желчной колики необходимо дифференцировать с начинающейся атакой панкреатита, кишечной коликой.

Частота выявления диспепсической формы ЖКБ колеблется в пределах 30–80% и зависит от того, насколько детально собран анамнез [2, 9]. Жалобы на дискомфорт в эпигастрии, диспепсию, вздутие живота, особенно после приема жирной и жареной пищи, нужно четко дифференцировать с билиарной коликой. Данные симптомы могут быть связаны с нарушенной реакцией на энтерогормоны

(холецистокинин и YY-пептид), т. е. по сути с плохой переносимостью жирной обильной пищи.

Важно отметить и стенокардитическую форму клинического проявления ЖКБ, когда заболевание протекает под маской ишемической болезни сердца и стенокардии. Данная форма была описана как холецистокардиальный синдром еще в 1875 г. С.П. Боткиным. При данном варианте ЖКБ для исключения проявлений инфаркта миокарда необходимо обязательное выполнение электрокардиографии (ЭКГ), кардиоспецифических ферментов.

● **Таблица 1.** Клинические проявления желчнокаменной болезни [9]

● **Table 1.** Clinical manifestations of cholelithiasis [9]

| Варианты  | Особенности клинической симптоматики  |
|---|---|
| Бессимптомное камненосительство (латентное течение)       | Желчные камни являются случайной находкой при обследовании по поводу других заболеваний. Период латентного камненосительства в среднем продолжается 10–15 лет   |
| Болевая форма с желчной коликой                           | Проявляется внезапно возникающими и обычно периодически повторяющимися болевыми приступами печеночной (желчной) колики. Приступ обычно провоцируется погрешностью в диете или физической нагрузкой, иногда развивается без видимых причин. Механизм возникновения печеночной колики чаще всего связан с нарушением желчеоттока из желчного пузыря (спазм пузырного протока, обтурация его камнем, слизью) или нарушением отхождения желчи по общему желчному протоку (спазм сфинктера Одди, обтурация его камнем, прохождение камня по общему желчному протоку) |
| Диспепсическая форма                                      | Характерен синдром правого подреберья в виде чувства тяжести, дискомфорта в правом подреберье, связанных или несвязанных с приемами пищи. На ощущение горечи во рту жалуются 1/3 больных  |
| Стенокардитическая форма (под маской другого заболевания) | Боли, возникающие при билиарной колике, распространяются на область сердца, провоцируя приступ стенокардии. После холецистэктомии приступы стенокардии исчезают   |

*Примечание.* Таблица представлена с дополнениями И.Г. Пахомовой.

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Тактика ведения больных ЖКБ должна быть дифференцирована в зависимости от стадии заболевания и особенностей течения ЖКБ. При этом вне зависимости от стадии и клинических проявлений заболевания пациент должен соблюдать определенные диетические рекомендации, при избыточном весе или ожирении снижать массу тела на фоне регулярной физической активности [2].

### Особенности ведения больных на стадии билиарного сладжа

При выявлении билиарного сладжа в форме взвешенных гиперэхогенных частиц при отсутствии клинической симптоматики на начальном этапе возможно рекомендовать диетотерапию в варианте частого дробного питания, ограничения употребления продуктов, содержащих холестерин и легкоусвояемые углеводы, а также употребление минеральной воды [10]. При этом повторное ультразвуковое исследование (УЗИ) ЖП в динамике можно провести через 3 мес. При сохранении билиарного сладжа необходимо начать медикаментозную коррекцию. Если у пациента выявлен билиарный сладж в форме сгустков и замазкообразной желчи, необходимо проведение консервативной терапии вне зависимости от клинической симптоматики [11, 12].

Базисным препаратом при всех формах билиарного сладжа является урсодезоксихолевая кислота (УДХК), препараты которой способны нормализовать коллоидную стабильность желчи и снизить транспорт холестерина в стенку ЖП [2, 12, 13]. УДХК – это единственное лекарственное средство с доказанным воздействием на основные звенья билиарного литогенеза. УДХК назначается в дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела в 2–3 приема или однократно на ночь в течение 1–3 мес. с проведением контрольных УЗИ через 1–3 мес., в дальнейшем – в зависимости от клинической ситуации. При билиарном сладже, протекающем на фоне дисмоторных нарушений ЖП или сфинктера Одди, к терапии УДХК целесообразно добавить селективные миотропные спазмолитики из группы блокаторов натриевых каналов (мебеверин, гимекромон). Рекомендованный курс приема для гимекромона – 14–30 дней, для мебеверина – 30 дней, при необходимости – дольше.

### Особенности ведения пациента на стадии холецистолитиаза

Как уже было отмечено, при выявлении конкрементов в ЖП в зависимости от индивидуальной клинической ситуации может быть разработана соответствующая тактика ведения пациента.

На сегодняшний день достаточно широко применяется ХЭ, чаще лапароскопическим методом. Показания к ее проведению и оптимальные сроки ее выполнения (при отсутствии противопоказаний) представлены в табл. 2 [2].

После проведенной ХЭ у 40–50% пациентов возможно появление симптоматики, связанной с развитием постхолецистэктомического синдрома [2, 5]. Именно поэ-

- **Таблица 2.** Показания к холецистэктомии [2]
- **Table 2.** Indications for cholecystectomy [2]

| Состояние  | Сроки выполнения холецистэктомии  |
|--|---|
| Рецидивирующие приступы билиарной колики   | В плановом порядке (класс В клинических рекомендаций)   |
| Кальцифицированный (фарфоровый) желчный пузырь   | В плановом порядке  |
| Острый холецистит (осложненные формы или отсутствие улучшения на фоне консервативного лечения) | Срочное – в ближайшие 48–72 ч (класс А клинических рекомендаций)  |
| Перенесенный острый холецистит   | В плановом порядке, оптимально – в ближайшие 4–6 нед., максимум – 12 нед. (класс С клинических рекомендаций)  |
| Холедохолитиаз   | После извлечения камня из общего желчного протока (практикуется также одновременное выполнение холецистэктомии и экстракции конкремента из протока) |
| Атака билиарного панкреатита (высокая вероятность рецидивов острого панкреатита)               | Во время настоящей госпитализации, но после стихания явлений панкреатита (класс А клинических рекомендаций)   |

тому для его профилактики в предоперационном периоде вне зависимости от выраженности клинической симптоматики необходимо проведение комплексного обследования для выявления патологии билиарного тракта и окружающих органов и ее своевременной коррекции. Кроме того, пациентам, имеющим холестериновые камни, при холестерозе ЖП рекомендовано проведение в течение 1 мес. до и 1 мес. после операции курсов терапии препаратами УДХК в стандартной дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела, далее длительность лечения определяется степенью выраженности билиарной недостаточности.

При дисфункции/гипертонусе сфинктера Одди назначаются селективные миотропные спазмолитики (мебеверин, гимекромон) в стандартной дозе в течение 1 мес. [2]. Кроме того, своевременное оперативное вмешательство еще до развития осложнений ЖКБ позволяет минимизировать проявления постхолецистэктомического синдрома, а в ряде случаев избежать его проявлений.

Диспансерное наблюдение за больными после ХЭ проводится в течение 1 года.

### Особенности консервативного лечения холецистолитиаза

Консервативные методы лечения ЖКБ на стадии холецистолитиаза не утратили своего значения [14]. Пациент с отсутствием клинической симптоматики и единичными конкрементами в ЖП не всегда нуждается в оперативном вмешательстве. В определенных клинических ситуациях (в 20–30% случаев из общей популяции ЖКБ) может быть предложена пероральная литолитическая терапия [15]. Для нее применяются препараты желчных кислот. Их литолитический эффект хорошо изучен. В клинической практике наиболее часто применяются препараты УДХК, которая уменьшает насыщенность

желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь. Кроме того, УДХК замедляет осаждение холестерина (увеличивает время нуклеации) и способствует образованию жидких кристаллов.

Необходимо подчеркнуть, что эффективность литолитической терапии зависит от нескольких факторов [2, 15]:

- тщательно собранного анамнеза и соответствующего отбора пациентов с учетом показаний и противопоказаний (табл. 3);
- длительности лечения: эффект на фоне лечения выше при раннем выявлении ЖКБ и значительно ниже у больных с длительным камненосительством в связи с обызвествлением камней;
- состояния сократительной способности ЖП: при сохраненной сократительной функции эффективность терапии выше по сравнению со сниженной.

● **Таблица 3.** Показания и противопоказания к литолитической терапии при желчнокаменной болезни

● **Table 3.** Indications and contraindications for litholytic therapy in cholelithiasis

| Показания         | Признаки   |
|-------------------|--|
| 1) клинические    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие желчных колик или редкие приступы;</li> <li>• отсутствие нарушения проходимости внепеченочных желчных протоков;</li> <li>• при несогласии больного на холецистэктомии с целью стабилизации процесса камнеобразования</li> </ul>  |
| 2) ультразвуковые | <ul style="list-style-type: none"> <li>• размеры одиночного конкремента не более 1 см;</li> <li>• гомогенная, низкоэхогенная структура камня;</li> <li>• округлая или овальная форма конкремента;</li> <li>• поверхность конкремента, близкая к ровной, или в виде тутовой ягоды;</li> <li>• исключаются конкременты с полигональной поверхностью;</li> <li>• слабая (плохо заметная) акустическая тень позади конкремента;</li> <li>• диаметр акустической тени меньше диаметра конкремента;</li> <li>• медленное падение конкремента при перемене положения тела;</li> <li>• множественные мелкие конкременты с суммарным объемом менее 1/4 объема желчного пузыря натощак;</li> <li>• коэффициент опорожнения (КО) желчного пузыря не менее 30–50%</li> </ul> |
| Противопоказания  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• пигментные камни;</li> <li>• холестериновые камни с высоким содержанием солей кальция (по компьютерной томографии коэффициент ослабления по шкале Хаунсфилда &gt; 70 Ед.);</li> <li>• камни более 10 мм в диаметре;</li> <li>• камни, заполняющие более 1/4 объема желчного пузыря;</li> <li>• сниженная сократительная функция желчного пузыря (КО &lt; 30%);</li> <li>• частые желчные колики в анамнезе (следует считать относительным противопоказанием, так как у части больных на фоне литолитической терапии частота желчных колик уменьшается, или они исчезают вовсе);</li> <li>• выраженное ожирение</li> </ul>   |

Решение об оперативном лечении больных с бессимптомным камненосительством следует принимать в каждом случае индивидуально с учетом показаний и противопоказаний к перечисленным консервативным методам лечения.

### Особенности ведения пациента при хроническом калькулезном холецистите

При обострении хронического калькулезного холецистита отмечаются такие симптомы, как усиление болей в правом подреберье, учащение приступов желчной колики, повышение температуры тела. При обследовании имеют место лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В терапии назначаются антибактериальные препараты из группы полусинтетических пенициллинов, макролидов, цефалоспоринов, фторхинолонов [9, 16].

Для купирования болевого синдрома применяются селективные миотропные спазмолитики (дротаверин, мебеверин, гимекромон) в стандартных или удвоенных дозах [2].

В качестве практической иллюстрации рационального подхода к ведению пациента с ЖКБ приводим клинический пример.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка М., 44 года, обратилась с жалобами на периодический дискомфорт в правом подреберье после жареной, жирной пищи, иногда – горечь во рту.

Из анамнеза: дискомфорт в правом подреберье и горечь во рту отмечает в течение последних 3 мес., однократно после банкета отметила ноюще-колющую боль в правом подреберье, которую купировала приемом дротаверина. Эндоскопическое исследование (ФГДС) однократно 5 лет назад (выполнила с профилактической целью) – эритематозная гастропатия, НР-негативная. УЗИ органов брюшной полости тогда же – билиарный сладж. К врачу не обращалась, терапию не получала (со слов: врач УЗ-диагностики сказал, что «нет ничего страшного»). В течение последнего года прибавила в весе 12 кг.

Не курит, алкоголь употребляет в небольших количествах по праздникам, иногда по выходным дням пиво до 0,5 л. Пациентка любит фаст-фуд, сладкое и мучное. Аллергологический анамнез не отягощен. В анамнезе двое родов.

При обращении выполнены все необходимые методы обследования. В анализах крови значимых отклонений не выявлено. По ЭКГ без значимых отклонений. Пациентка страдает ожирением 1-й ст. (индекс массы тела – 32,1 кг/м<sup>2</sup>).

По данным видеоэзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) недостаточность кардии, эритематозная гастропатия, дуодено-гастральный рефлюкс (в просвете двенадцатиперстной кишки и в желудке большое количество пенистой желчи).

По данным УЗИ органов брюшной полости ЖП не увеличен, фиксированная деформация ЖП в области шейки, в полости три подвижных конкремента диаметром до 18 мм с акустической тенью (рис. 2а). Таким образом, у пациентки имеет место ЖКБ 2-й стадии.

Рекомендована коррекция диеты: регулярное дробное (5–6 раз в день) питание, придерживаться питания, содержащего пищевые волокна, злаки, кисломолочные продукты пониженной жирности, белое нежирное мясо, рыбу и т. д.

Коррекция массы тела с потерей веса не более 500 г в неделю, разъяснено о вреде голодания и быстрого похудения.

В терапии рекомендован прием УДХК – препарата Урдокса в суточной дозировке 750 мг на ночь длительно. Также пациентка получала гимекромон 200 мг 2 раза в день в течение 1 мес. Через 14 дней была отмечена положительная клиническая динамика: симптомы купированы.

Через 6 мес. УЗИ-контроль – уменьшение размеров конкрементов до 15–16 мм в диаметре. Также пациентка похудела планово на 5 кг. Было рекомендовано продолжить терапию препаратом Урдокса.

Через 1,5 года лечения на фоне приема препарата Урдокса отмечена значимая положительная динамика (рис. 2б). По результатам УЗИ в теле ЖП лоцируется смешанный единичный конгломерат, гиперэхогенный, размером около 14 мм с убедительной акустической тенью, несколько подвижный.

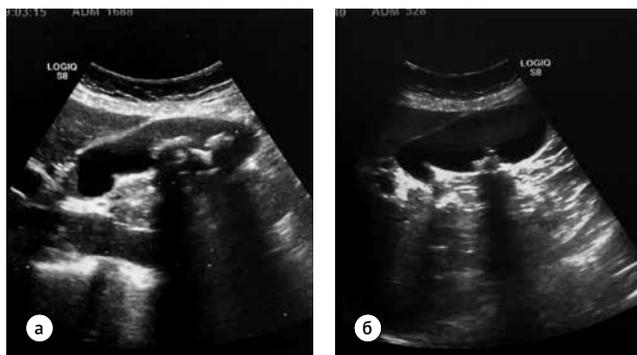
## ОБСУЖДЕНИЕ

Резюмируя данный клинический случай, следует отметить, что раннее начало лечения ЖКБ еще на этапе билиарного сладжа может предотвратить появление в дальнейшем конкрементов в ЖП. Пациентка на начальной стадии ЖКБ при ее латентном течении не обратилась к врачу и не получила соответствующего лечения. Кроме того, врач УЗ-диагностики также не разъяснил пациентке необходимость посещения врача-гастроэнтеролога. При этом, как уже было отмечено ранее, профилактика холелитиаза должна осуществляться на начальной, I стадии ЖКБ.

На фоне терапии УДХК отмечена положительная динамика не только в купировании симптоматики ЖКБ, но и в уменьшении числа и размеров конкрементов.

● **Рисунок 2.** Ультразвуковое исследование желчного пузыря до начала терапии урсодезоксихолевой кислотой (а) и в динамике на фоне терапии через 1,5 года (б)

● **Figure 2.** Gallbladder findings on ultrasonography prior to initiating ursodeoxycholic acid therapy (a) and trends in changes while taking therapy after 1.5 years (b)



В данном клиническом примере длительность терапии будет определяться динамикой растворения конкрементов, а также профилактикой их рецидивирования, поскольку рецидивы конкрементов в течение 5 лет наблюдаются примерно у 25% [17].

Клиническая эффективность препаратов УДХК показана при лечении пациентов с нечастыми приступами желчной колики, рентгеногегативными желчными конкрементами размерами не более 15 мм при условии сохраненной функции ЖП (заполненность конкрементами не более чем на 1/3). При приеме УДХК в дозировке 10 мг на 1 кг массы тела в день в течение года растворение камней наблюдается примерно у 60% пациентов. В данном клиническом примере, несмотря на первоначальный размер конкрементов около 18 мм и при сохранной функции ЖП, произошло растворение большей части желчных конкрементов.

При назначении препаратов, которые пациенту необходимо принимать длительно, врач зачастую стоит перед выбором эффективного, безопасного и фармакоэкономически выгодного лекарственного средства для пациента. Примером такого подхода среди группы УДХК является назначение препарата Урдокса. Его эффективность в лечении ЖКБ и билиарного сладжа отмечена в работах российских исследователей. Так, согласно результатам И.А. Викторовой и Д.И. Трухана, которые оценивали эффективность Урдоксы в лечении билиарного сладжа, данный препарат уже на 3–4-й неделе урсотерапии способствовал купированию билиарной диспепсии и болевого синдрома, а по результатам УЗИ спустя 3 мес. урсотерапии отмечено исчезновение билиарного сладжа у 77% пациенток [18]. В работе О.Н. Минушкина и др. показана аналогичная тенденция при лечении пациенток Урдоксой на этапе билиарного сладжа. Авторы отметили, что применение препарата Урдокса в дозе 15 мг/кг в течение 1 мес. при билиарном сладже характеризовалось высокой клинической эффективностью у 80% пациентов [19]. Отмечены эффективная элиминация билиарного сладжа у 65% пациентов и выраженная положительная динамика у 15%. Кроме того, показаны очень хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций.

Согласно данным открытого контролируемого многоцентрового исследования, в котором пациенты с верифицированным диагнозом дискинезии желчевыводящих путей и наличием билиарного сладжа получали препарат Урдокса 500 мг в сутки в течение 4 нед. [20], на фоне терапии достоверно редуцировала выраженность практически всех компонентов болевого синдрома. Назначение препарата привело к выраженной позитивной динамике всех компонентов диспептического синдрома. Примерно у 80% больных отмечено полное исчезновение горечи во рту и тяжести в эпигастрии. Отмечено статистически достоверное снижение уровня общего билирубина, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, объема ЖП. Клиническая эффективность препарата Урдокса в отношении билиарного сладжа составила 92,5% (через 1 мес. полная эли-

минация билиарного сладжа зарегистрирована у 77,5% пациентов).

Важно подчеркнуть, что препарат Урдокса успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, что позволяет говорить о биоэквивалентности препарата Урдокса с ведущими лекарственными средствами, содержащими УДХК [21, 22]. Кроме того, Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных средств, а высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3 лет.

Таким образом, назначенная терапия ЖКБ препаратом Урдокса является обоснованной и рациональной. В качестве превентивной терапии для профилактики желчного камнеобразования также целесообразно назначение УДХК. Длительность консервативной терапии ЖКБ определяется индивидуально с учетом результатов клинического и лабораторно-инструментального исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что подход к терапии ЖКБ должен осуществляться индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Однако профилактика ЖКБ осуществляется на 1-й стадии заболевания, что позволяет минимизировать риск развития конкрементов. Препараты УДХК в настоящее время являются, несомненно, препаратами выбора для консервативного лечения и профилактики ЖКБ. Применение препарата Урдокса на современном этапе позволяет эффективно купировать симптоматику при ЖКБ, добиваться элиминации билиарного сладжа, уменьшения размеров конкрементов, а также проводить профилактику рецидивов камнеобразования.



Поступила / Received 28.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2022

Принята в печать / Accepted 13.04.2022

## Список литературы / References

- Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика, лечение. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;(2):18–21. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/fe8/fe806ea5e5f8edc0db173acd20238530.pdf>. Ilchenko A.A. Biliary sludge: causes of formation, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012;(2):18–21. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/fe8/fe806ea5e5f8edc0db173acd20238530.pdf>.
- Ивашкин 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. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/61/48>. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64–80. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/61/48>.
- Marschall H.U., Einarsson C. Gallstone disease. *J Intern Med*. 2007;261(6):529–542. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01783.x>.
- Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kissebah A.H., Pitt H.A. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg*. 2002;235(6):842–849. <https://doi.org/10.1097/00000658-200206000-00012>.
- Савельев В.С., Петухов В.А. *Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения*. М.: Боргес; 2011. 258 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/Saveliev-Petukhov-2010.pdf>. Saveliev V.S., Petukhov V.A. *Cholelithiasis and maldigestion syndrome*. Moscow: Borges; 2011. 258 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/Saveliev-Petukhov-2010.pdf>.
- Carotti S., Guarino M.P., Cicala M., Perrone G., Alloni R., Segreto F. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(8):866–873. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x>.
- Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Гуртовенко И.Ю. Клиническое значение билиарного сладжа как предкаменной стадии желчнокаменной болезни. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):44–47. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93877>. Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Dicheva D.T., Andreev D.N., Gurtovenko I.Yu. Clinical significance of biliary sludge as a pre-stone stage of cholelithiasis. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):44–47. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93877>.
- Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*. 2007;56(6):815–820. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.109934>.
- Бордин Д.С. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(4):114–123. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21611699>. Bordin D.S. Recommendations of the gastroenterologists scientific society of Russia in the diagnosis and treatment of gallstone disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(4):114–123. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21611699>.
- Buser K.B. Endoscopically obtained bile aspirate is an accurate adjunct in the diagnosis of symptomatic gallbladder disease. *JSL*. 2010;14(4):490–493. <https://doi.org/10.4293/108680810X12924466007764>.
- Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2010;18(28):1707–1713. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Sovremennyy\\_vzglyad\\_na\\_problemu\\_biliarnogo\\_sladgha/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_biliarnogo_sladgha/). Ilchenko A.A. Modern view on the problem of biliary sludge. *RMJ*. 2010;18(28):1707–1713. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Sovremennyy\\_vzglyad\\_na\\_problemu\\_biliarnogo\\_sladgha/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_biliarnogo_sladgha/).
- Абгаджав Э.Э., Тельных Ю.В. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;128(4):67–71. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/180>. Abgadzava E.Z., Telykh Yu.V. Pathogenetic therapy and of the gallbladder sludge outcomes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(4):67–71. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/180>.
- Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е., Павлеева Е.Е. Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодоэзоксихолевой кислоты. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(3):45–52. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Praktika\\_i\\_perspektivyklinicheskogo\\_primeneniya\\_preparatovursodezoksiholevoy\\_kisloty/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Praktika_i_perspektivyklinicheskogo_primeneniya_preparatovursodezoksiholevoy_kisloty/). Kazulin A.N., Shestakov V.A., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.E., Pavleeva E.E. Practice and prospects of clinical application of ursodeoxycholic acid preparations. *RMJ. Medical Review*. 2018;(3):45–52. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Praktika\\_i\\_perspektivyklinicheskogo\\_primeneniya\\_preparatovursodezoksiholevoy\\_kisloty](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Praktika_i_perspektivyklinicheskogo_primeneniya_preparatovursodezoksiholevoy_kisloty).
- Ильченко А.А. Возможна ли эффективная профилактика холецистолитиаза? *РМЖ*. 2010;18(18):1116–1122. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vozmoghnaya\\_li\\_effektivnaya\\_profilaktika\\_holecistolitiyaza](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vozmoghnaya_li_effektivnaya_profilaktika_holecistolitiyaza). Ilchenko A.A. Is it possible to effectively prevent cholecystolithiasis? *RMJ*. 2010;18(18):1116–1122. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vozmoghnaya\\_li\\_effektivnaya\\_profilaktika\\_holecistolitiyaza](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vozmoghnaya_li_effektivnaya_profilaktika_holecistolitiyaza).
- Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H., Moschetta A., Wang D.Q. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives. *Curr Med Chem*. 2009;16(12):1531–1542. <https://doi.org/10.2174/092986709787909631>.
- Trowbridge R.L., Rutkowski N.K., Shojania K.G. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA*. 2003;289(1):80–86. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.80>.
- Грищенко Е.Б. Терапия желчнокаменной болезни: трудности и перспективы. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):42–52. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/423/42360620dac28305dfc6e5ded226e9f1.pdf>. Grishchenko E.B. Gallstone disease treatment: challenges and perspectives. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):42–52. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/423/42360620dac28305dfc6e5ded226e9f1.pdf>.

18. Викторова И.А., Трухан Д.И. Опыт применения препарата Урдокса в лечении билиарного сладжа. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011;(11):24. Режим доступа: <https://applied-research.ru/article/view?id=1833>.  
Viktorova I.A., Trukhan D.I. Experience with the use of Urdox in the treatment of biliary sludge. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2011;(11):24. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/article/view?id=1833>.
19. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2012;(3):10–12. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/8f8/8f8aaa2764dc-1516fad8573172b31b5d.pdf>.  
Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ivanova O.I., Shaposhnikova O.F. Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with biliary sludge. *Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2012;(3):10–12. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/8f8/8f8aaa2764dc1516fad8573172b31b5d.pdf>.
20. Симаненков В.И., Саблин О.А., Лутаенко Е.А., Ильчишина Т.А. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты (препарата Урдокса) при дискинезиях желчевыводящих путей. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010;(2–3):23–26. Режим доступа: [http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP\\_2-3\\_2010\\_23-26\\_Simanenkov.pdf](http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP_2-3_2010_23-26_Simanenkov.pdf).  
Simanenkova V.I., Sablin O.A., Lutaenko E.A., Ilchishina T.A. Possibilities of using ursodeoxycholic acid (Urdox drug) for biliary dyskinesia. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2010;(2–3):23–26. (In Russ.) Available at: [http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP\\_2-3\\_2010\\_23-26\\_Simanenkov.pdf](http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP_2-3_2010_23-26_Simanenkov.pdf).
21. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. *Методические рекомендации по применению урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей*. Режим доступа: <https://pandia.ru/text/78/102/646.php>.  
Simanenkova V.I., Lutaenko E.A. *Guidelines for the use of ursodeoxycholic acid (Urdox) in patients with biliary dyskinesia*. (In Russ.) Available at: <https://pandia.ru/text/78/102/646.php>.
22. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией. *Лечащий врач*. 2015;(5):1–6. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436229>.  
Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Fatty liver disease as a risk factor for cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *Lechaschi Vrach*. 2015;(5):1–6. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436229>.

### Информация об авторах:

**Пахомова Инна Григорьевна**, к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

**Варламова Наталья Николаевна**, врач ультразвуковой диагностики терапевтического отделения клиники «Эксперт», ПолиКлиника ЭКСПЕРТ; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63; аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; [topsi2005@mail.ru](mailto:topsi2005@mail.ru)

### Information about the authors:

**Inna G. Pakhomova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

**Natalya N. Varlamova**, Doctor of Ultrasound Diagnostics of the Therapeutic Department of the Clinic "Expert", Polyclinic EXPERT; 63, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; Postgraduate Student of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; [topsi2005@mail.ru](mailto:topsi2005@mail.ru)

# Пептид на основе VDAC1: перспективы использования в лечении патологий печени и поджелудочной железы

**В.Н. Николенко**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>, [vn.nikolenko@yandex.ru](mailto:vn.nikolenko@yandex.ru)

**Н.А. Ризаева**<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4033-1202>, [rizaevan@yandex.ru](mailto:rizaevan@yandex.ru)

**А.А. Болотская**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>, [NastasiaBolotskaia@mail.ru](mailto:NastasiaBolotskaia@mail.ru)

**К.В. Булыгин**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2017-3596>, [bulygin\\_k\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bulygin_k_v@staff.sechenov.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 государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

## Резюме

Болезни, связанные с поражением таких жизненно важных органов пищеварительной системы, как печень и поджелудочная железа, являются актуальной проблемой всемирного здравоохранения. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой эпидемию мирового масштаба, проблема сахарного диабета 2-го типа (СД2) с каждым годом становится острее, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является третьей по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований во всем мире. Несмотря на прогресс в идентификации факторов риска, на данный момент не существует общепринятой стратегии полного излечения от названных патологий. Митохондрии, выполняя многочисленные функции, являются ключевыми органеллами клетки. VDAC1 – канал в наружной мембране митохондрий – участвует в регуляции энергетического гомеостаза клетки, клеточного стресса, концентрации ионов  $Ca^{2+}$  и играет важнейшую роль в митохондриально-опосредованном апоптозе, а также взаимодействует более чем с сотней белков. Многочисленные функции канала делают пептиды, содержащие последовательность VDAC1, привлекательными с точки зрения их использования для терапии. В данной статье рассматривается пептид на основе VDAC1 (R-Tf-D-LP4) как перспективный метод лечения метаболических нарушений, приводящий возможные механизмы, через которые пептид влияет на метаболизм жиров и углеводов. R-Tf-D-LP4 способен восстанавливать нормальную морфологию печени, уменьшая проявления жировой дистрофии гепатоцитов, явления воспаления и фиброза, замедлять рост ГЦК путем индукции апоптоза и приводить уровень глюкозы в крови близко к нормальному благодаря восстановлению нормальной морфологической структуры поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** митохондрии, VDAC1, R-Tf-D-LP4, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцеллюлярная карцинома, сахарный диабет 2-го типа

**Для цитирования:** Николенко В.Н., Ризаева Н.А., Болотская А.А., Булыгин К.В. Пептид на основе VDAC1: перспективы использования в лечении патологий печени и поджелудочной железы. *Медицинский совет*. 2022;16(7):92–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-92-97>.

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

## VDAC1-based peptide as potential treatment for pathologies of the liver and pancreas

**Vladimir N. Nikolenko**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>, [vn.nikolenko@yandex.ru](mailto:vn.nikolenko@yandex.ru)

**Negorya A. Rizaeva**<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4033-1202>, [rizaevan@yandex.ru](mailto:rizaevan@yandex.ru)

**Anastasia A. Bolotskaia**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>, [NastasiaBolotskaia@mail.ru](mailto:NastasiaBolotskaia@mail.ru)

**Kirill V. Bulygin**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2017-3596>, [bulygin\\_k\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bulygin_k_v@staff.sechenov.ru)

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

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

## Abstract

Diseases associated with damage to such vital organs of the digestive system as the liver and pancreas are an urgent problem of world health. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a worldwide epidemic; the problem of type 2 diabetes (T2D) mellitus becomes more acute every year; hepatocellular carcinoma (HCC) is the third leading cause of cancer death worldwide. In spite of progress in identifying risk factors, at the moment there is no generally accepted strategy for a complete cure for these pathologies. Mitochondria, with multiple functions, are key cell organelles. VDAC1, a channel in the outer membrane of mitochondria, is involved in the regulation of cell energy homeostasis, cellular stress,  $Ca^{2+}$  concentration, plays an important role in mitochondria-mediated apoptosis, and also interacts with more than 100 proteins. Numerous channel functions make peptides containing the VDAC1 sequence attractive for therapeutic use. In this article, we consider the VDAC1-based peptide (R-Tf-D-LP4) as a promising method for the treatment of metabolic disorders, and we present possible mechanisms by which

the peptide affects the metabolism of fats and carbohydrates. R-Tf-D-LP4 is able to restore normal liver morphology (reducing manifestations of fatty degeneration of hepatocytes, inflammation and fibrosis), is able to slow down the growth of hepatocellular carcinoma by inducing apoptosis and bring blood glucose levels close to normal due to restoration of the normal morphological structure of the pancreas.

**Keywords:** mitochondria, VDAC1, R-Tf-D-LP4, non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, type 2 diabetes mellitus

**For citation:** Nikolenko V.N., Rizaeva N.A., Bolotskaia A.A., Bulygin K.V. VDAC1-based peptide as potential treatment for pathologies of the liver and pancreas. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-92-97>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), являясь эпидемией мирового масштаба, может стать в скором времени основной формой хронического заболевания печени [1]. НАЖБП, включающая прогрессирующий неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), стеатоз, фиброз и цирроз, является наиболее распространенной причиной, приводящей к нарушениям функций печени [2], причем распространенность НАЖБП выше у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа (СД2), и связана с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями [3]. Наряду с НАЖБП гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой основную форму первичного рака у взрослых и является третьей по частоте причиной смерти от рака во всем мире [2].

Многочисленные эксперименты показали, что митохондрии играют важную роль в патогенезе стеатогепатита, а также в патологиях поджелудочной железы [4, 5]. Исследования, связанные с изучением митохондриальных каналов, определяют совершенно новую терапию заболеваний с плохим прогнозом [6, 7]. В данной статье рассматриваются перспективы использования пептида R-Tf-D-LP4 на основе VDAC1 (voltage dependent anion channel 1 – потенциал-зависимый анионный канал 1) в терапии НАЖБП, ГЦК и СД2.

## СТРОЕНИЕ R-TF-D-LP4

Пептид R-Tf-D-LP4 содержит последовательность, полученную из VDAC1, – LP4. Последовательность слита с пептидом, способным взаимодействовать с рецептором трансферритина человека (hTfR).

VDAC1 – канал, расположенный в наружной митохондриальной мембране (НММ), – участвует в регуляции энергетического гомеостаза клетки, клеточного стресса [8], регуляции концентрации ионов  $Ca^{2+}$  [9, 10] и митохондриально-опосредованного апоптоза [8]. С учетом разнообразия ролей, которые VDAC1 играет в клеточном метаболизме и апоптозе, а также его взаимодействий более чем с сотней белков [11, 12], модуляция таких взаимодействий с помощью пептидов на основе VDAC1 представляет собой перспективный метод лечения метаболических нарушений.

hTfR2 в высокой степени экспрессируется в гепатоцитах [13], а также при некоторых видах злокачественных

опухолей [14]. Аминокислотные последовательности, полученные из VDAC1, находятся в D-конфигурации [12], что обеспечивает их более высокую биодоступность. Кроме того, они менее иммуногенны, чем соответствующие L-пептиды. Используется ретропоследовательность пептида, так как это позволяет сохранить схожесть боковых цепей с аналогичными в L-конфигурации [15].

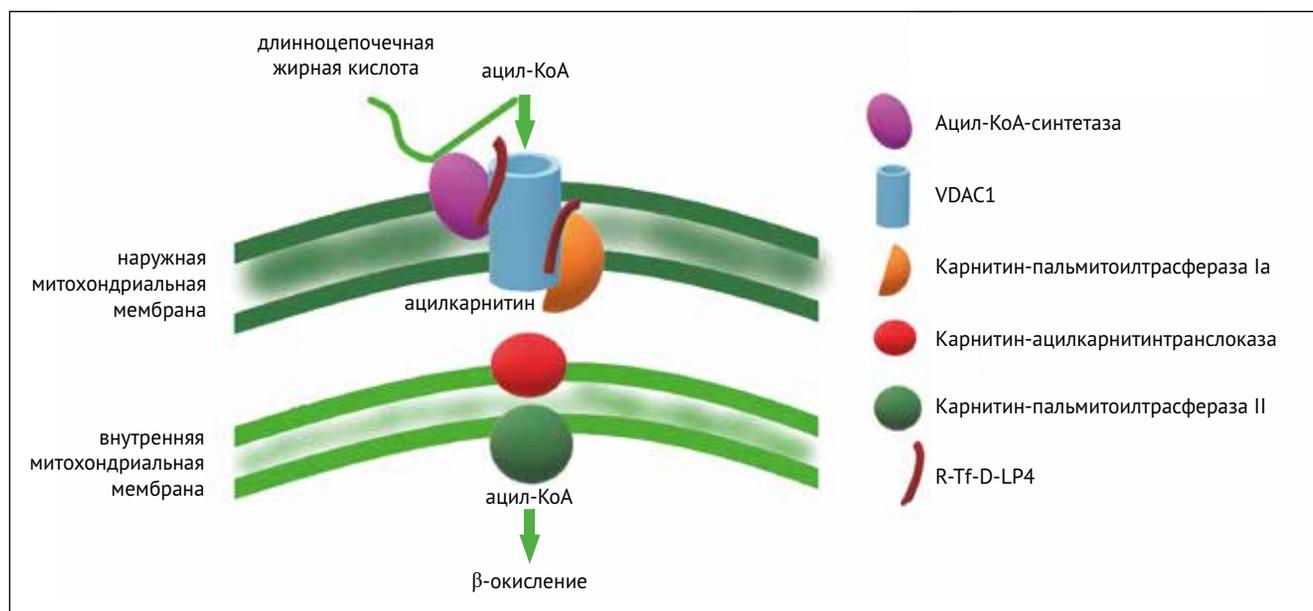
## VDAC1 КАК УЧАСТНИК $\beta$ -ОКИСЛЕНИЯ

VDAC1, являясь каналом в НММ, необходимым для транспорта холестерина внутрь митохондрий, является частью комплекса для транспорта длинноцепочечных жирных кислот через НММ [16, 17]. VDAC1 имеет якорный сайт для ацил-КоА-синтетазы (ACSL), связанной с НММ, и для карнитин-пальмитоилтрансферазы Ia (CPT1a), которая обращена в трансмембранное пространство. Комплекс ацил-КоА переносится через НММ посредством VDAC1, далее CPT1, заменяя молекулы КоА на карнитин, способствует образованию ацилкарнитина [16, 17]. Ацилкарнитин переносится через внутреннюю митохондриальную мембрану (ВММ) карнитин-ацилкарнитин транслоказой, превращается обратно в ацил-КоА под действием карнитин-пальмитоилтрансферазы II (CPT2), ассоциированной с ВММ и вступает в процесс  $\beta$ -окисления в матриксе митохондрий [18]. Считается, что R-Tf-D-LP4 взаимодействует с теми же ферментами, что и VDAC1 и тем самым увеличивает транслокацию длинноцепочечных жирных кислот внутрь митохондрий и способствует их вступлению в процесс  $\beta$ -окисления (*рис.*).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ R-TF-D-LP4 В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жирных кислот и триглицеридов в цитоплазме, хроническим диффузным поражением печени, приводящим к фиброзу. Фиброзные прослойки в печени изменяют физиологическую архитектуру печеночной ткани, влияя на ее нормальную функцию [19]. Известно, что в патологических условиях звездчатые клетки, активируясь, начинают экспрессировать  $\alpha$ -SMA, вырабатывать коллаген и десмин, что при продолжительном воздействии повреждающего фактора приводит к циррозу.

- **Рисунок.** Схема, объясняющая механизм усиления  $\beta$ -окисления под действием пептида на основе VDAC1 R-Tf-D-LP4
- **Figure.** Scheme explaining the mechanism of  $\beta$ -effect enhancement under the action of VDAC1-based peptide R-Tf-D-LP4



По данным S. Pittala et al. [20], пептид R-Tf-D-LP4 в значительной степени устраняет жировую дистрофию гепатоцитов, явления воспаления и фиброза печени на моделях НАСГ/НАЖБП. Как следствие, происходит восстановление нормальных показателей холестерина и триглицеридов в крови.

Рассмотрим основные механизмы, лежащие в основе этого действия.

Пептид вызывает снижение уровня  $\alpha$ -SMA (маркера фиброза) и уровня мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота) ТФР- $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ), участвующего в процессах фиброобразования – индуктора синтеза коллагена I и III [19]. Кроме того, пептид способен снижать уровни мРНК провоспалительных генов интерлейкина (ИЛ) 1b и ИЛ-6 и инфильтрацию макрофагами. Интересно, что пептид не только останавливает прогрессирование болезни, но и обращает ее вспять. Очевидно, что снижение повреждения печени приводит и к нормализации функциональных маркеров в крови, уровней холестерина и триглицеридов [20].

Пептид способен влиять как на углеводный, так и на жировой обмен, стимулируя катаболические пути: митохондриальный транспорт липидов и окисление жирных кислот, метаболизм углеводов и термогенез, при этом подавляя синтез липидов. Например, усиление катаболических процессов после обработки пептидом отражалось в повышенной экспрессии белков UCP1 и UCP2 [20], участвующих в термогенезе. Согласно одной из точек зрения, увеличение продукции разобщающих белков можно рассматривать как защиту от ожирения [21].

R-Tf-D-LP4 способен увеличивать экспрессию прикрепленного к НММ СРТ1а (роль которого уже рассматривалась), PPAR- $\gamma$  (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), участвующего в регуляции  $\beta$ -окисления жирных кислот и PPAR- $\alpha$  [20]. PPAR- $\alpha$  представляет собой ядерный рецептор, активируемый лигандом, кото-

рый модулирует транскрипцию определенных генов-мишеней, участвующих в окислении липидов, их транспорте, сборке липопротеинов и кетогенезе [22]. Уровни мРНК ACSL1 и ACSL5, присутствующих в НММ и катализирующих образование ацил-КоА из жирных кислот [23], также повышались в печени мышей, демонстрирующей модель НАЖБП, под действием пептида [20].

Уровни SIRT1 и SIRT6 – ключевых ферментов регуляции транскрипции [24] – увеличивались под действием R-Tf-D-LP4. Деацетилируя SREBP1C, PGC1 $\alpha$  и FoxO-1, SIRT1 участвует в поддержании гомеостаза липидов и глюкозы, секреции инсулина и энергетического баланса. Рассмотрим подробнее данные механизмы.

Так, SIRT1-опосредованное деацетилирование SREBP1C подавляет его активность [24]. А SREBP1C, в свою очередь, является ключевым фактором транскрипции, который регулирует гены в путях синтеза липидов *de novo* и гликолиза и способствует возникновению стеатоза печени и инсулинорезистентности. Соответственно, активация передачи сигналов SIRT1 приводит к ингибированию биосинтеза жирных кислот, одновременно способствуя их  $\beta$ -окислению и активируя AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа) [25]. AMPK является центральным регулятором клеточного метаболизма, факторов транскрипции [26]. AMPK посредством фосфорилирования превращает ацетил-КоА-карбоксилазу в неактивную форму, таким образом, способствует  $\beta$ -окислению жирных кислот и снижению их синтеза [27].

PGC1 $\alpha$  косвенно участвует в метаболизме липидов, при этом избыточная экспрессия PGC1 $\alpha$  в печени приводит к усилению  $\beta$ -окисления жирных кислот и снижению накопления триацилглицерина [28].

Как видно из вышеизложенного, пептид повышает экспрессию генов, связанных с окислением жирных кислот. Обратное действие он оказывает на гены, кодирующие белки, участвующие в синтезе липидов.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕПТИДА В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

В настоящее время терапевтические возможности в лечении ГЦК очень ограничены, печальна и выживаемость после постановки этого диагноза. Такое положение вещей требует немедленного внедрения новаторских терапевтических стратегий. Как уже отмечалось, митохондрии занимают центральное место в жизни и смерти клеток, играя решающую роль в выработке клеточной энергии и метаболизме, поддержании гомеостаза ионов кальция, пролиферации, дифференцировке и гибели клеток; при этом дисфункция митохондрий связана со многими заболеваниями, включая злокачественные опухоли [29, 30].

Опухолевые клетки используют различные стратегии для обхода апоптоза, включая подавление митохондриального апоптотического пути за счет сверхэкспрессии таких антиапоптотических белков, как Bcl-2 и гексокиназы (ГК-I, ГК-II), тем самым предотвращая высвобождение цитохрома С из митохондрий [31].

Роль VDAC1 в митохондриально-опосредованном апоптозе заключается в высвобождении апоптотических факторов в цитозоль и в регуляции апоптоза посредством взаимодействия с про- и антиапоптотическими белками. VDAC1 напрямую взаимодействует с Bcl-2 и Bcl<sub>XL</sub>, что приводит к защите клетки от апоптоза [32]. Также ГК-I и ГК-II взаимодействуют с VDAC1 и при сверхэкспрессии предотвращают апоптоз [32–35]. Такие белки высоко экспрессируются при многих злокачественных заболеваниях и придают устойчивость к химиотерапии [36, 37]. Таким образом, обретает смысл стратегия, основанная на минимизации механизмов самозащиты этих клеток. К таковой относится и конструирование пептидов на основе VDAC1, которые препятствуют активности белков выживания Bcl-2, Bcl<sub>XL</sub> и ГК. В частности, пептид R-Tf-D-LP4 обладает тройным механизмом действия: нарушением энергетического баланса, метаболизма, нарушением действия антиапоптотических белков и запуском апоптоза [38]. Согласно результатам, описанным S. Pittala et al. [39], в трех моделях ГЦК у мышей, а именно химически индуцированной с использованием диэтилнитрозамина, метаболически индуцированной с использованием диеты с высоким содержанием жиров и с использованием подкожных ксенотрансплантатов клеток Hep-G2 (клеточная линия ГЦК человека), пептид значительно уменьшал морфологические проявления патологии: значительно уменьшилось количество и размер опухолевых узлов.

Лечение рака печени R-Tf-D-LP4 опосредуется изменением метаболической активности опухолевых клеток, индукцией апоптоза, остановкой пролиферации клеток и снижением проявления воспалительной активности и процессов фиброобразования, т. е. изменением микроокружения опухоли.

S. Pittala et al. сообщают о повышении уровня цитоплазматического цитохрома С [39], что, по-видимому, приводит к запуску митохондриального пути апоптоза в клет-

ках опухоли. Так, активация каспазы-9 осуществляется посредством образования апоптосомы – мультимерного комплекса, состоящего из Араф-1, цитохрома С и кофактора. Апоптосома содержит 7 молекул Араф-1, которые имеют 7 доменов CARD в центральном диске. Домен WD40 служит регуляторным доменом Араф-1: он блокирует молекулу в автоингибируемой конформации. Араф-1 необходимы цитохром С и дАТФ (дезоксиаденозинтрифосфат) для олигомеризации и образования апоптосом [40].

Пептид на основе VDAC1 R-Tf-D-LP4 не только взаимодействует с ГК и отделяет фермент от своего сайта связывания на VDAC1, но также влияет на общую биоэнергетику клетки, снижая уровни клеточного АТФ. Также у мышей, получавших Tf-D-LP4, наблюдалось заметное снижение уровней гликолитических ферментов ГК-I, ГК-II, ЛДГ (лактатдегидрогеназы), ферментов цикла Кребса (цитратсинтаза) и ферментов окислительного фосфорилирования [39]. Это согласуется с исследованиями, предполагающими, что опухолевые клетки используют как гликолиз, так и окислительное фосфорилирование.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕПТИДА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

В настоящее время общепризнано, что НАЖБП связана с СД2. Часто НАЖБП и СД2 сосуществуют и действуют синергетически, приводя к неблагоприятным клиническим исходам, когда наличие НАЖБП приводит к развитию СД2 и способствует развитию диабетических осложнений [41]. Поэтому рассмотренные ранее механизмы, позволяющие печени приобретать нормальную морфологию, также лежат и в основе терапии СД2.

Удивителен эффект пептида по восстановлению нормального уровня глюкозы в крови у мышей, демонстрирующей модель СД2, который во многом можно объяснить кроме как устранением патологии печени увеличением количества островков Лангерганса, нормализацией их размера и выработки инсулина за счет того, что под действием R-Tf-D-LP4 количество β-клеток способно увеличиваться [42]. Имеется несколько точек, объясняющих источник этих клеток, однако одна из ведущих предполагает, что образование новых островков вызвано дифференцировкой клеток-предшественников или стволовых клеток в β-клетки [43]. Дифференцировка же клеток, по-видимому, связана со способностью пептида увеличивать экспрессию PDX1. Именно этот белок является ключевым регулятором экспрессии инсулина, он также важен для нормального развития поджелудочной железы, наиболее вероятно, путем регуляции созревания и дифференцировки общих клеток-предшественников поджелудочной железы [44, 45].

Как было отмечено, R-Tf-D-LP4 приводит к SIRT1-зависимому деацетилированию FoxO-1. Этот немаловажный механизм также лежит в основе положительного действия пептида на функцию поджелудочной железы. Так, деацетилированный FoxO-1 защищает β-клетки, ограничивая утилизацию митохондриями липидов и, соответственно, ограничивает окисления жирных кислот в β-клетках [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пептид R-Tf-D-LP4 способен полностью устранять жировую дистрофию гепатоцитов, воспалительные явления, фиброз, замедлять деление клеток ГЦК в трех различных моделях, восстанавливать секрецию инсулина поджелудочной железой путем увеличения количества островков с инсулин-продуцирующими β-клетками. Разработка и использо-

вание пептидов на основе VDAC1 являются перспективным направлением в терапии заболеваний, которые в настоящее время вылечить не представляется возможным. R-Tf-D-LP4 показал высокую эффективность (вплоть до полного устранения патологии) на моделях НАЖБП, ГЦК, СД2. 

Поступила / Received 21.10.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2021  
Принята в печать / Accepted 17.11.2021

## Список литературы / References

1. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0806-8>.
2. Law K., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2010;14(4):591–604. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.07.006>.
3. Lomonaco R., Sunny N.E., Bril F., Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. *Drugs.* 2013;73(1):1–14. <https://doi.org/10.1007/s40265-012-0004-0>.
4. Zhang E., Mohammed Al-Amily I., Mohammed S., Luan C., Asplund O., Ahmed M. et al. Preserving Insulin Secretion in Diabetes by Inhibiting VDAC1 Overexpression and Surface Translocation in β Cells. *Cell Metab.* 2019;29(1):64–77.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.09.008>.
5. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(1 Suppl.):S20–27. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04640.x>.
6. Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 2005;39:359–407. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095751>.
7. Reina S., De Pinto V. Anti-Cancer Compounds Targeted to VDAC: Potential and Perspectives. *Curr Med Chem.* 2017;24(40):4447–4469. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170530073238>.
8. Shoshan-Barmatz V., Krelin Y., Chen Q. VDAC1 as a Player in Mitochondria-Mediated Apoptosis and Target for Modulating Apoptosis. *Curr Med Chem.* 2017;24(40):4435–4446. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170616105200>.
9. Fang D., Maldonado E.N. VDAC Regulation: A Mitochondrial Target to Stop Cell Proliferation. *Adv Cancer Res.* 2018;138:41–69. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2018.02.002>.
10. Karachitos A., Jordan J., Kmita H. VDAC-Targeted Drugs Affecting Cytoprotection and Mitochondrial Physiology in Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases. *Curr Med Chem.* 2017;24(40):4419–4434. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170530073238>.
11. Shoshan-Barmatz V., Ben-Hail D., Admoni L., Krelin Y., Tripathi S.S. The mitochondrial voltage-dependent anion channel 1 in tumor cells. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1848(10 Pt B):2547–2575. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2014.10.040>.
12. Prezma T., Shteinfein A., Admoni L., Raviv Z., Sela I., Levi I., Shoshan-Barmatz V. VDAC1-based peptides: novel pro-apoptotic agents and potential therapeutics for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cell Death Dis.* 2013;4(9):e809. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.316>.
13. Anderson E.R., Shah Y.M. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol.* 2013;3(1):315–330. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120016>.
14. Daniels T.R., Bernabeu E., Rodríguez J.A., Patel S., Kozman M., Chiappetta D.A. et al. The transferrin receptor and the targeted delivery of therapeutic agents against cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820(3):291–317. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.07.016>.
15. Shteinfein-Kuzmine A., Amsalem Z., Arif T., Zooravlov A., Shoshan-Barmatz V. Selective induction of cancer cell death by VDAC1-based peptides and their potential use in cancer therapy. *Mol Oncol.* 2018;12(7):1077–1103. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12313>.
16. Lee K., Kerner J., Hoppel C.L. Mitochondrial carnitine palmitoyltransferase 1a (CPT1a) is part of an outer membrane fatty acid transfer complex. *J Biol Chem.* 2011;286(29):25655–25662. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.228692>.
17. Tonazzi A., Giangregorio N., Console L., Indiveri C. Mitochondrial carnitine/acylcarnitine translocase: insights in structure/ function relationships. Basis for drug therapy and side effects prediction. *Mini Rev Med Chem.* 2015;15(5):396–405. <https://doi.org/10.2174/1389557515051408142032>.
18. Martel C., Allouche M., Espositi D.D., Fanelli E., Boursier C., Henry C. et al. Glycogen synthase kinase 3-mediated voltage-dependent anion channel phosphorylation controls outer mitochondrial membrane permeability during lipid accumulation. *Hepatology.* 2013;57(1):93–102. <https://doi.org/10.1002/hep.25967>.
19. Friedman S.L. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(8):425–436. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.97>.
20. Pittala S., Krelin Y., Kuperman Y., Shoshan-Barmatz V. A Mitochondrial VDAC1-Based Peptide Greatly Suppresses Steatosis and NASH-Associated Pathologies in a Mouse Model. *Mol Ther.* 2019;27(10):1848–1862. <https://doi.org/10.1016/j.yjmt.2019.06.017>.
21. Feldmann H.M., Golozoubova V., Cannon B., Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab.* 2009;9(2):203–209. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.12.014>.
22. Brocker C.N., Patel D.P., Velenosi T.J., Kim D., Yan T., Yue J. et al. Extrahepatic PPARα modulates fatty acid oxidation and attenuates fasting-induced hepatosteatosis in mice. *J Lipid Res.* 2018;59(11):2140–2152. <https://doi.org/10.1194/jlr.M088419>.
23. Pittala S., Krelin Y., Kuperman Y., Shoshan-Barmatz V. A Mitochondrial VDAC1-Based Peptide Greatly Suppresses Steatosis and NASH-Associated Pathologies in a Mouse Model. *Mol Ther.* 2019;27(10):1848–1862. <https://doi.org/10.1016/j.yjmt.2019.06.017>.
24. Ponugoti B., Kim D.H., Xiao Z., Smith Z., Miao J., Zang M. et al. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *J Biol Chem.* 2010;285(44):33959–33970. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.122978>.
25. Hou X., Xu S., Maitland-Toolan K.A., Sato K., Jiang B., Ido Y. et al. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2008;283(29):20015–20026. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802187200>.
26. Sanli T., Steinberg G.R., Singh G., Tsakiridis T. AMP-activated protein kinase (AMPK) beyond metabolism: a novel genomic stress sensor participating in the DNA damage response pathway. *Cancer Biol Ther.* 2014;15(2):156–169. <https://doi.org/10.4161/cbt.26726>.
27. Fullerton M.D., Galic S., Marcinko K., Sikkema S., Pulnikunnil T., Chen Z.P. et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat Med.* 2013;19(12):1649–1654. <https://doi.org/10.1038/nm.3372>.
28. Morris E.M., Meers G.M., Booth F.W., Fritsche K.L., Hardin C.D., Thyfault J.P., Ibdah J.A. PGC-1α overexpression results in increased hepatic fatty acid oxidation with reduced triacylglycerol accumulation and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(8):G979–992. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00169.2012>.
29. Grasso D., Zampieri L.X., Capelôa T., Van de Velde J.A., Sonveaux P. Mitochondria in cancer. *Cell Stress.* 2020;4(6):114–146. <https://doi.org/10.15698/cst2020.06.221>.
30. Zong W.X., Rabinowitz J.D., White E. Mitochondria and Cancer. *Mol Cell.* 2016;61(5):667–676. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011>.
31. Shoshan-Barmatz V., Mizrahi D. VDAC1: from structure to cancer therapy. *Front Oncol.* 2012;2:164. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00164>.
32. Arbel N., Shoshan-Barmatz V. Voltage-dependent anion channel 1-based peptides interact with Bcl-2 to prevent antiapoptotic activity. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6053–6062. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.082990>.
33. Arzoine L., Zilberberg N., Ben-Romano R., Shoshan-Barmatz V. Voltage-dependent anion channel 1-based peptides interact with hexokinase to prevent its anti-apoptotic activity. *J Biol Chem.* 2009;284(6):3946–3955. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803614200>.
34. Abu-Hamad S., Zaid H., Israelson A., Nahon E., Shoshan-Barmatz V. Hexokinase-I protection against apoptotic cell death is mediated via interaction with the voltage-dependent anion channel-1: mapping the site of binding. *J Biol Chem.* 2008;283(19):13482–13490. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708216200>.
35. Zaid H., Abu-Hamad S., Israelson A., Nathan I., Shoshan-Barmatz V. The voltage-dependent anion channel-1 modulates apoptotic cell death. *Cell Death Differ.* 2005;12(7):751–760. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401599>.
36. Lincet H., Icard P. How do glycolytic enzymes favour cancer cell proliferation by nonmetabolic functions? *Oncogene.* 2015;34(29):3751–3759. <https://doi.org/10.1038/nc.2014.320>.
37. Kontos C.K., Christodoulou M.I., Scorilas A. Apoptosis-related BCL2-family members: Key players in chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014;14(3):353–374. <https://doi.org/10.2174/18715206113139990091>.

38. Shteinfein-Kuzmine A., Arif T., Krelin Y., Tripathi S.S., Paul A., Shoshan-Barmatz V. Mitochondrial VDAC1-based peptides: Attacking oncogenic properties in glioblastoma. *Oncotarget*. 2017;8(19):31329–31346. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15455>.
39. Pittala S., Krelin Y., Shoshan-Barmatz V. Targeting Liver Cancer and Associated Pathologies in Mice with a Mitochondrial VDAC1-Based Peptide. *Neoplasia*. 2018;20(6):594–609. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.02.012>.
40. Shakeri R., Kheirollahi A., Davoodi J. Apaf-1: Regulation and function in cell death. *Biochimie*. 2017;135:111–125. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.02.001>.
41. Adams L.A., Waters O.R., Knuiam M.W., Elliott R.R., Olynyk J.K. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):861–867. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.67>.
42. Pittala S., Levy I., De S., Kumar Pandey S., Melnikov N., Hyman T., Shoshan-Barmatz V. The VDAC1-based R-Tf-D-LP4 Peptide as a Potential Treatment for Diabetes Mellitus. *Cells*. 2020;9(2):481. <https://doi.org/10.3390/cells9020481>.
43. Romer A.I., Susse L. Pancreatic islet cell development and regeneration. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(4):255–264. <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000174>.
44. Kim S.K., Hebrok M. Intercellular signals regulating pancreas development and function. *Genes Dev*. 2001;15(2):111–127. <https://doi.org/10.1101/gad.859401>.
45. Jonsson J., Carlsson L., Edlund T., Edlund H. Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature*. 1994;371(6498):606–609. <https://doi.org/10.1038/371606a0>.
46. Kim-Muller J.Y., Kim Y.J., Fan J., Zhao S., Banks A.S., Prentki M., Accili D. FoxO1 Deacetylation Decreases Fatty Acid Oxidation in  $\beta$ -Cells and Sustains Insulin Secretion in Diabetes. *J Biol Chem*. 2016;291(19):10162–10172. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.705608>.

### Информация об авторах:

**Николенко Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; [vn.nikolenko@yandex.ru](mailto:vn.nikolenko@yandex.ru)

**Ризаева Негория Алигаевна**, к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; доцент кафедры нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; [rizaevan@yandex.ru](mailto:rizaevan@yandex.ru)

**Болотская Анастасия Александровна**, международная школа «Медицина Будущего», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [NastasiaBolotskaia@mail.ru](mailto:NastasiaBolotskaia@mail.ru)

**Бульгин Кирилл Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; доцент кафедры нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; [bulygin\\_k\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bulygin_k_v@staff.sechenov.ru)

### Information about the authors:

**Vladimir N. Nikolenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; [vn.nikolenko@mail.ru](mailto:vn.nikolenko@mail.ru)

**Negorya A. Rizaeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Associate Professor of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; [rizaevan@yandex.ru](mailto:rizaevan@yandex.ru)

**Anastasia A. Bolotskaia**, International School "Medicine of the Future", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [NastasiaBolotskaia@mail.ru](mailto:NastasiaBolotskaia@mail.ru)

**Kirill V. Bulygin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Associate Professor of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; [bulygin\\_k\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bulygin_k_v@staff.sechenov.ru)

# Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С первого и третьего генотипов

М.А. Черепнин, В.В. Цуканов<sup>✉</sup>, gastro@impn.ru, А.А. Савченко, А.В. Васютин, Э.В. Каспаров, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов

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

## Резюме

**Введение.** Существует дискуссия по поводу того, какой генотип вирусного гепатита С является наиболее агрессивным. Одни авторы полагают, что наиболее агрессивным является 1-й генотип, другие выделяют 3-й генотип ВГС как фактор, определяющий высокую активность патологического процесса. Решение этого вопроса имеет значение для оптимизации тактики ведения пациентов.

**Цель.** Сопоставить клинико-лабораторную характеристику и частоту фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) первого и третьего генотипов.

**Материалы и методы.** Было обследовано 297 пациентов с 1 генотипом ХВГС и 231 чел. с 3 генотипом ХВГС. Диагноз хронического вирусного гепатита С устанавливали по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, изданным в 2016 и 2018 гг. Фиброз печени изучался методом сдвиговой волновой транзиторной эластометрии с оценкой по шкале METAVIR.

**Результаты и обсуждение.** Частота повышенного содержания АЛТ в крови превалировала у больных с 3-м генотипом ХВГС в сравнении с лицами с 1-м генотипом ХВГС (90,5 против 82,8%,  $p = 0,02$ ). Содержание АЛТ выше 3 норм регистрировалась у 29,0% пациентов с 3-м генотипом и у 16,8% лиц с 1-м генотипом ХВГС ( $p = 0,001$ ). Частота фиброза печени F2 по METAVIR составила 11,8% у больных с 1-м генотипом и 21,2% у лиц с 3-м генотипом ХВГС ( $p = 0,005$ ), частота фиброза печени F3–F4 по METAVIR была равна 20,5% у пациентов с 1-м генотипом и 32,5% у больных с 3-м генотипом ХВГС ( $p = 0,003$ ). Комбинация высокой вирусной нагрузки и высокой воспалительной активности, ассоциированная с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR, в обеих сравниваемых группах определялась у 16,9% больных с 3-м генотипом и только у 10,4% пациентов с 1-м генотипом ХВГС ( $p = 0,04$ ).

**Заключение.** Полученные данные позволяют считать, что в обследованной популяции течение ХВГС с 3-м генотипом является отчетливо более агрессивным, чем у лиц с 1-м генотипом ХВГС.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, 1 и 3 генотипы хронического вирусного гепатита С, фиброз печени, вирусная нагрузка, воспалительная активность

**Для цитирования:** Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г. Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С первого и третьего генотипов. *Медицинский совет.* 2022;16(7):98–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-98-103>.

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

## Comparison of clinical and laboratory characteristics and frequency of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C of the first and third genotypes

Michail A. Cherepnin, Vladislav V. Tsukanov<sup>✉</sup>, gastro@impn.ru, Andrey A. Savchenko, Alexander V. Vasyutin, Edward V. Kasparov, Julia L. Tonkikh, Aleksandr G. Borisov

Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

**Introduction.** There is a discussion about which genotype of viral hepatitis C (HCV) is the most aggressive. Some authors consider that the 1<sup>st</sup> genotype is the most aggressive, others define the 3<sup>rd</sup> HCV genotype as a factor that determines the high activity of the pathological process. The solution of this issue is important for optimizing the tactics of patient management.

**Aim.** To compare the clinical and laboratory characteristics and the incidence of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C of the first and third genotypes.

**Materials and methods.** 297 patients with genotype 1 of HCV and 231 patients with genotype 3 of HCV were examined. The diagnosis of chronic viral hepatitis C was established according to the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (2016, 2018). Liver fibrosis was studied by shear wave transient elastometry with METAVIR score.

**Results and discussion.** The frequency of elevated ALT in the blood prevailed in patients with HCV genotype 3 compared with persons with HCV genotype 1 (90.5% vs. 82.8%,  $p = 0.02$ ). ALT levels above 3 norms were registered in 29.0% of patients with genotype 3 and in 16.8% patients with HCV genotype 1 ( $p = 0.001$ ). The frequency of liver fibrosis F2 according to METAVIR was 11.8% in patients with genotype 1 and 21.2% in patients with genotype 3 of HCV ( $p = 0.005$ ); the frequency of liver fibrosis F3–F4 according to METAVIR was 20.5% in patients with genotype 1 and 32.5% in patients with genotype 3 of HCV ( $p = 0.003$ ). The combination of high viral load and high inflammatory activity, which was associated with liver fibrosis F3–F4 according to METAVIR in both compared groups, was determined in 16.9% of patients with genotype 3 and only in 10.4% of patients with genotype 1 of HCV ( $p = 0.04$ ).

**Conclusion.** The obtained data allow us to consider that in the surveyed population the course of chronic viral hepatitis C with genotype 3 is clearly more aggressive than in persons with genotype 1 of HCV.

**Keywords:** viral hepatitis C, genotypes 1 and 3 of HCV, liver fibrosis, viral load, inflammatory activity

**For citation:** Cherepnin M.A., Tsukanov V.V., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L., Borisov A.G. Comparison of clinical and laboratory characteristics and frequency of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C of the first and third genotypes. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(7):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-98-103>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – одна из ведущих глобальных причин заболеваемости и смертности [1]. Каждый год в мире умирает 700 000 чел. от осложнений ХВГС, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [2]. Как известно, существует 7 основных генотипов вируса гепатита С (ВГС) [3]. Генотипы не только детерминируют ответ на лечение, но и являются предикторами прогресса заболевания [4]. Наиболее часто встречающимися генотипами ВГС являются 1-й и 3-й [5]. В последнее время возникла дискуссия о том, какой генотип ВГС чаще ассоциируется с фиброзом печени [6]. Одни авторы полагают, что наиболее агрессивным является 1-й генотип [7, 8], другие выделяют 3-й генотип ВГС как фактор, определяющий высокую активность патологического процесса [9–11].

**Цель исследования** – сравнительное изучение частоты и предикторов фиброза печени у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе гастроэнтерологического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера и ООО «Институт клинической иммунологии» (г. Красноярск). Всего было обследовано 528 больных ХВГС, из которых было 297 пациентов с 1-м генотипом ХВГС (159 мужчин и 138 женщин, средний возраст – 43,8 лет) и 231 человек с 3-м генотипом ХВГС (128 мужчин и 103 женщины, средний возраст – 43,6 лет).

Критериями включения явились объективно диагностированный ХВГС 1-го или 3-го генотипов при исключении других генотипов ВГС и других этиологических факторов заболеваний печени, а также возраст пациентов от 18 до 60 лет. Все больные подписали информирован-

ное согласие на обследование, верифицирующее их добровольное участие в работе. Критериями исключения из исследования были:

- 1) возраст младше 18 лет и старше 60 лет;
- 2) ВИЧ-инфекция;
- 3) онкологические заболевания;
- 4) другие хронические заболевания печени различной этиологии (др. вирусные гепатиты, описторхоз, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.);
- 5) туберкулез;
- 6) беременность;
- 7) выраженные хронические заболевания различных органов и систем;
- 8) отказ пациентов принять участия в научном исследовании.

Клиническая симптоматика изучалась с применением стандартной анкеты, разработанной на основании действующих международных классификаций. Диагностика диспепсии и синдрома раздраженного кишечника (СРК) осуществлялась на основании Римских критериев IV [12, 13].

Диагноз ХВГС устанавливался при помощи эпидемиологических и клинико-лабораторных данных при обнаружении специфических серологических маркеров и РНК ВГС по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени [14, 15]. Определение содержания РНК ВГС осуществлялось методом количественной ПЦР в реальном времени на приборе Biorad CFX96 Real Time System (BioRad Laboratories, США) с помощью тест-системы Abbott RealTime HCV test® (Abbott, США). Генотип ВГС определялся с помощью набора VERSANT® HCV Amplification 2.0 (LiPA) (Siemens, Германия).

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений всем пациентам выполнялся клинический и биохимический анализы крови, а также ультразвуковое

исследование (УЗИ) печени и поджелудочной железы. Биохимическое исследование крови включало определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамил транспептидазы (ГГТП), общего и прямого билирубина, железа, меди, при необходимости осуществлялось определение церулоплазмينا. Уровень активности вирусного гепатита С определяли по содержанию АЛТ и АСТ в крови на основании Лос-Анджелесской классификации гепатита [16]. При подозрении на наличие аутоиммунного гепатита проводилось определение в крови концентрации IgG и специфических аутоантител (ASMA, LKM-1, anti-LC1).

Фиброз печени определялся методом сдвиговой волны транзитной эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия). Оценка фиброза осуществлялась по шкале METAVIR [17]. Выделялись 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 – фиброз отсутствует ( $\leq 5,8$  кПа); F1 – портальный и перипортальный фиброз без септ (5,9–7,2 кПа); F2 – портальный и перипортальный фиброз с единичными септами (7,3–9,5 кПа); F3 – портальный и перипортальный фиброз с множественными септами (мостовидными) или с порто-портальными и портоцентральными септами (9,6–12,5 кПа); F4 – цирроз ( $\geq 12,6$  кПа).

Исследование проводилось с разрешения этического комитета Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения РАН, обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (протокол от 02.08.2019 №4). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводится на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов и доверительного интервала для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота гастроэнтерологических симптомов не имела существенных отличий у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами. Астеновегетативный синдром, жалобы на боли в правом подреберье, артралгию, кожные высыпания, диспепсию и СРК регистрировались с одинаковой частотой и не зависели от генотипа ХВГС. В биохимическом анализе крови регистрировались достоверные отличия частоты повышенного содержания АЛТ, которая превалировала у больных ХВГС с 3-м генотипом в сравнении с лицами с ХВГС с 1-м генотипом (табл. 1). Содержание

● **Таблица 1.** Показатели биохимического анализа крови у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами вируса  
 ● **Table 1.** Results of biochemical blood test in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3

| Показатели                                      | Пациенты                                      |      |   |      | ОШ;<br>ДИ;<br>р              |
|---|---|------|---|------|------------------------------|
|   | Больные ХВГС с 1-м генотипом вируса (n = 297) |      | Больные ХВГС с 3-м генотипом вируса (n = 231) |      |                              |
|   | абс.  | %    | абс.  | %    |                              |
| Повышение АЛТ (выше 45 Ед/л)                    | 246   | 82,8 | 209   | 90,5 | 0,51;<br>0,30–0,87;<br>=0,02 |
| Повышение АСТ (выше 40 Ед/л)                    | 243   | 81,8 | 198   | 85,7 | 0,75;<br>0,47–1,21;<br>=0,28 |
| Повышение щелочной фосфатазы (выше 130 Ед/л)    | 1   | 0,3  | 1   | 0,4  | 0,78;<br>0,08–7,52;<br>=0,59 |
| Повышение общего билирубина (выше 21 мкмоль/л)  | 6   | 2,0  | 7   | 3,0  | 0,67;<br>0,23–1,94;<br>=0,65 |
| Тромбоцитопения (менее 150 *10 <sup>9</sup> /л) | 3   | 1,0  | 4   | 1,7  | 0,60;<br>0,15–2,45;<br>=0,74 |
| Гипоальбуминемия (менее 35 г/л)                 | 2   | 0,7  | 4   | 1,7  | 0,43;<br>0,09–2,03;<br>=0,47 |

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов

● **Таблица 2.** Частота различных уровней АЛТ в крови у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами вируса  
 ● **Table 2.** Frequency of different ALT levels in the blood of patients with chronic HCV genotypes 1 and 3

| Уровни АЛТ | Пациенты                                      |      |   |      | ОШ;<br>ДИ;<br>р               |
|------------|---|------|---|------|-------------------------------|
|            | Больные ХВГС с 1-м генотипом вируса (n = 297) |      | Больные ХВГС с 3-м генотипом вируса (n = 231) |      |                               |
|            | абс.  | %    | абс.  | %    |                               |
| 1–3 N      | 196   | 66,0 | 142   | 61,4 | 1,22;<br>0,85–1,74;<br>=0,33  |
| 3–5 N      | 23  | 7,7  | 30  | 13,0 | 0,57;<br>0,32–1,00;<br>=0,07  |
| Более 5 N  | 27  | 9,1  | 37  | 16,0 | 0,53;<br>0,31–0,89;<br>=0,02  |
| Более 3 N  | 50  | 16,8 | 67  | 29,0 | 0,50;<br>0,33–0,75;<br>=0,001 |

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов

АЛТ выше 3 норм наблюдалось у пациентов с 3-м генотипом в 1,7 раза чаще, чем у лиц с 1-м генотипом ХВГС ( $p = 0,001$ ) (табл. 2). Это позволило высказать предположение о более агрессивном течении ХВГС с 3-м генотипом в сравнении с 1-м генотипом. Результаты инструмен-

- **Таблица 3.** Данные инструментальных методов обследования у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами вируса
- **Table 3.** Findings of instrumental tests in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3

| Данные                            | Пациенты                                      |      |   |      | ОШ;<br>ДИ;<br>р              |
|-----------------------------------|---|------|---|------|------------------------------|
|                                   | Больные ХВГС с 1-м генотипом вируса (n = 297) |      | Больные ХВГС с 3-м генотипом вируса (n = 231) |      |                              |
|                                   | абс.  | %    | абс.  | %    |                              |
| Гепатомегалия                     | 62  | 20,9 | 66  | 28,6 | 0,66;<br>0,44–0,98;<br>=0,05 |
| Спленомегалия                     | 11  | 3,7  | 10  | 4,3  | 0,85;<br>0,36–1,99;<br>=0,89 |
| Признаки хронического холецистита | 26  | 8,8  | 19  | 8,2  | 1,06;<br>0,58–1,96;<br>>0,9  |
| Камни в желчном пузыре            | 2   | 0,7  | 1   | 0,4  | 1,30;<br>0,17–9,91;<br>=0,83 |
| Язвенная болезнь                  | 1   | 0,3  | 1   | 0,4  | 0,78;<br>0,08–7,52;<br>=0,59 |

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов

тального обследования пациентов подтвердили эту идею. По данным УЗИ гепатомегалия определялась в 1,4 раза чаще у больных с 3-м генотипом ХВГС в сравнении с лицами с 1-м генотипом ( $p = 0,05$ ) (табл. 3).

Фиброз печени F3–F4 по METAVIR отмечался у 32,5% пациентов с 3-м генотипом ХВГС и только у 20,5% лиц с 1-м генотипом ХВГС ( $p = 0,003$ ). Частота фиброза печени F2 по METAVIR была выше в 1,8 раза у больных с 3-м генотипом ХВГС в сравнении с лицами с 1-м генотипом ( $p = 0,005$ ). Отмечено, что фиброз печени F2–F3–F4 по METAVIR регистрировался у 53,7% лиц с 3-м генотипом и только у 32,3% больных с 1-м генотипом ХВГС ( $p < 0,001$ ) (табл. 4). Эти данные позволяют верифицировать взгляд о более агрессивном течении ХВГС с 3-м генотипом в сравнении с 1-м генотипом.

Было проведено изучение ассоциации комбинации высокой вирусной нагрузки (более 800 000 МЕ/мл) и высокой воспалительной активности (АЛТ больше 3 норм) с выраженностью фиброза печени. В обеих сравниваемых группах сочетание высокой вирусной нагрузки и высокой воспалительной активности наблюдалось в 2,1–2,4 раза чаще у больных с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR в сравнении с комбинацией низкой вирусной нагрузки и низкой воспалительной активности (табл. 5). Необходимо отметить, что комбинация высокой вирусной нагрузки и высокой воспалительной активности определялась у 16,9% (39 из 231) больных ХВГС с 3-м генотипом и только у 10,4% (31 из 297) пациентов с 1-м генотипом (ОШ = 1,74, ДИ 1,05–2,87,  $p = 0,04$ ).

- **Таблица 4.** Частота фиброза печени различной степени выраженности у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами вируса
- **Table 4.** Prevalence of liver fibrosis with varied severity in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3

| Пациенты                                      | Фиброз печени                               |      |  |      |   |      |
|---|---|------|--|------|---|------|
|   | Пациенты с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR |      | Пациенты с фиброзом печени F2 по METAVIR |      | Пациенты с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR |      |
|   | абс.  | %    | абс.                                     | %    | абс.  | %    |
| Больные ХВГС с 1-м генотипом вируса (n = 297) | 201   | 67,7 | 35                                       | 11,8 | 61  | 20,5 |
| Больные ХВГС с 3-м генотипом вируса (n = 231) | 107   | 46,3 | 49                                       | 21,2 | 75  | 32,5 |
| ОШ;<br>ДИ;<br>р                               | 2,42;<br>1,70–3,45;<br><0,001               |      | 0,50;<br>0,31–0,80;<br>=0,005            |      | 0,54;<br>0,36–0,80;<br>=0,003               |      |

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов

- **Таблица 5.** Зависимость сочетания вирусной нагрузки и активности гепатита от стадии фиброза печени у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипом вируса
- **Table 5.** Dependence of viral load combined with hepatitis activity on the stage of liver fibrosis in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3

| Пациенты                       |  | Фиброз печени                               |      |  |      |   |      |
|--------------------------------|--|---|------|--|------|---|------|
|                                |  | Пациенты с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR |      | Пациенты с фиброзом печени F2 по METAVIR |      | Пациенты с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR |      |
|                                |  | абс.  | %    | абс.                                     | %    | абс.  | %    |
| Больные ХВГС с 1-м генотипом   | 1. Высокая вирусная нагрузка + высокая активность (n = 31) | 15  | 48,4 | 4  | 12,9 | 12  | 38,7 |
|                                | 2. Низкая вирусная нагрузка + низкая активность (n = 143)  | 103   | 72,0 | 17                                       | 11,9 | 23  | 16,1 |
| Больные ХВГС с 3-м генотипом   | 3. Высокая вирусная нагрузка + высокая активность (n = 39) | 11  | 28,2 | 9  | 23,1 | 19  | 48,7 |
|                                | 4. Низкая вирусная нагрузка + низкая активность (n = 100)  | 56  | 56,0 | 21                                       | 21,0 | 23  | 23,0 |
| ОШ;<br>ДИ;<br>P <sub>1-2</sub> |  | 0,37;<br>0,17–0,80;<br>=0,02                |      | 1,18;<br>0,39–3,61;<br>=0,88             |      | 3,29;<br>1,42–7,59;<br>=0,009               |      |
| ОШ;<br>ДИ;<br>P <sub>3-4</sub> |  | 0,32;<br>0,14–0,70;<br>=0,006               |      | 1,15;<br>0,48–2,75;<br>>0,9              |      | 3,14;<br>1,45–6,80;<br>=0,006               |      |
| ОШ;<br>ДИ;<br>P <sub>1-3</sub> |  | 2,33;<br>0,88–6,17;<br>=0,14                |      | 0,53;<br>0,15–1,81;<br>=0,44             |      | 0,67;<br>0,26–1,73;<br>=0,55                |      |
| ОШ;<br>ДИ;<br>P <sub>2-4</sub> |  | 2,01;<br>1,18–3,44;<br>=0,01                |      | 0,51;<br>0,26–1,02;<br>=0,08             |      | 0,64;<br>0,34–1,22;<br>=0,23                |      |

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ускоренное развитие фиброза печени у пациентов с 3-м генотипом ХВГС является известным фактом. Первыми обратили на это внимание авторы швейцарского когортного исследования, в котором наблюдалась 1 189 человек. В результате было показано, что 3-й генотип ХВГС является независимым фактором риска развития фиброза печени, превосходящим по своему действию другие генотипы [18]. Этот взгляд был подтвержден в метаанализе, включившем 8 исследований с биопсией печени (2 349 больных) [19]. В работе G. Nkontchou et al. было продемонстрировано, что при наблюдении в течение 13 лет вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных с 3-м генотипом ХВГС в 2 раза выше, чем при других генотипах этой патологии [20]. Аналогичные выводы были получены на Аляске при обследовании когорты 1 080 больных ХВГС в течение 17 лет [21]. Наблюдение за 28 769 пациентами с ХВГС позволило сделать вывод о том, что пациенты с 3-м генотипом имеют более высокий риск гепатологической смертности в сравнении с пациентами с 1-м генотипом ХВГС [10]. Мнение о повышенной агрессивности течения ХВГС с 3-м генотипом в сравнении с другими генотипами поддерживают авторы современных обзоров [9, 22]. В результате метаанализа, включившего 34 исследования и объединившего данные 7 328 пациентов, авторы пришли к заключению, что устойчивый вирусологический

ответ противовирусной терапии у больных с 3-м генотипом ХВГС является более низким, чем при других генотипах этой патологии [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют считать, что течение ХВГС с 3-м генотипом является отчетливо более агрессивным, чем у лиц с 1-м генотипом ХВГС. Частота фиброза печени F2 по METAVIR составила 11,8% у больных ХВГС с 1-м генотипом и 21,2% у лиц с ХВГС с 3-м генотипом вируса ( $p = 0,005$ ), в свою очередь, частота фиброза печени F3–F4 по METAVIR была равна 20,5% у пациентов с 1-м генотипом ХВГС и 32,5% у больных с 3-м генотипом ХВГС ( $p = 0,003$ ). В обеих обследованных группах больных сочетание высокой вирусной нагрузки и повышенного уровня АЛТ было ассоциировано с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR, но вышеуказанная комбинация регистрировалась у 16,9% лиц с ХВГС с 3-м генотипом и только у 10,4% пациентов с 1-м генотипом ( $p = 0,04$ ).

Результаты данного исследования будут полезны практическим врачам для оптимизации тактики ведения больных. Очевидно, что больные с 3-м генотипом ХВГС нуждаются в особенно тщательном выборе схемы лечения патологии и во внимательной диагностике фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.



Поступила / Received 10.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2022

Принята в печать / Accepted 11.03.2022

## Список литературы / References

- Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10049):1081–1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7).
- Spearman C.W., Dusheiko G.M., Hellard M., Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet*. 2019;394(10207):1451–1466. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32320-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32320-7).
- Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318–327. <https://doi.org/10.1002/hep.26744>.
- Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399–401. <https://doi.org/10.1038/nature08309>.
- Thrift A.P., El-Serag H.B., Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):122–132. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.176>.
- Бацких С.Н., Морозов С.В., Чуланов В.П., Покровский В.И. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный». *Терапевтический архив*. 2012;84(11):4–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18757889>. Batskikh S.N., Morozov S.V., Chulanov V.P., Pokrovsky V.I. Hepatitis C virus genotype 3: that "simple", yet that "complex". *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84(11):4–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18757889>.
- Silini E., Bono F., Cividini A., Cerino A., Bruno S., Rossi S. et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology*. 1995;21(2):285–290. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210204>.
- Щаницына С.Е., Бурневич Э.Э., Никулкина Е.Н., Филатова А.Л., Моисеев С.В., Мухин Н.А. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):59–66. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000082>. Shchanitsyna S.E., Burnevich E.Z., Nikulkina E.N., Filatova A.L., Moiseev S.V., Mukhin N.A. Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(2):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000082>.
- Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):541–551. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0281>.
- McCombs J., Matsuda T., Tonnu-Mihara I., Saab S., Hines P., Litalien G. et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):204–212. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12505>.
- Wu N., Rao H.-Y., Yang W.-B., Gao Z.-L., Yang R.-F., Fei R. et al. Impact of hepatitis C virus genotype 3 on liver disease progression in a Chinese national cohort. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(3):253–261. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000629>.
- Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
- 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>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
- Ludwig J. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(8 Suppl):S177–S181. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8048409/>.
- Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–832. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8).
- Bochud P.Y., Cai T., Overbeck K., Bochud M., Dufour J.-F., Müllhaupt B. et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2009;51(4):655–666. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.016>.
- Probst A., Dang T., Bochud M., Egger M., Negro F., Bochud P.Y. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review

- and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2011;18(11):745–759. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x>.
20. Nkontchou G, Ziou M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A. et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2011;18(10):e516–e522. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01441.x>.
  21. McMahon BJ, Bruden D, Townshend-Bulson L, Simons B, Spradling P, Livingston S. et al. Infection With Hepatitis C Virus Genotype 3 Is an Independent Risk Factor for End-Stage Liver Disease, Hepatocellular Carcinoma, and Liver-Related Death. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):431–437.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.012>.
  22. Chan A., Patel K., Naggie S. Genotype 3 Infection: The Last Stand of Hepatitis C Virus. *Drugs.* 2017;77(2):131–144. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0685-x>.
  23. Zhuang L., Li J., Zhang Y., Ji S., Li Y., Zhao Y. et al. Real-World Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Regimens against Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol.* 2021;23:100268. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.012>.

### Информация об авторах:

**Черепнин Михаил Александрович**, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; [mikhail.cherepnin@yandex.ru](mailto:mikhail.cherepnin@yandex.ru)

**Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

**Савченко Андрей Анатольевич**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; [aasavchenko@yandex.ru](mailto:aasavchenko@yandex.ru)

**Васютин Александр Викторович**, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «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)

**Каспаров Эдуард Вильямович**, д.м.н., профессор, директор «Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера», заместитель директора, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; [clinic@impn.ru](mailto:clinic@impn.ru)

**Тонких Юлия Леонгардовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «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)

**Борисов Александр Геннадьевич**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; [2410454@mail.ru](mailto:2410454@mail.ru)

### Information about the authors:

**Michail A. Cherepnin**, Junior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [mikhail.cherepnin@yandex.ru](mailto:mikhail.cherepnin@yandex.ru)

**Vladislav V. Tsukanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

**Andrey A. Savchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; [aasavchenko@yandex.ru](mailto:aasavchenko@yandex.ru)

**Alexander V. Vasutin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

**Edward V. Kasparov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the “Scientific Research Institute of medical problems of the North”, Deputy Director, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; [clinic@impn.ru](mailto:clinic@impn.ru)

**Julia L. Tonkikh**, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

**Aleksandr G. Borisov**, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; [2410454@mail.ru](mailto:2410454@mail.ru)

## Принципы диагностики и лечения алкоголь-индуцированного фиброза печени

Д.В. Гарбузенко, <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>, garb@inbox.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

### Резюме

Связанные со злоупотреблением алкоголем заболевания печени являются одной из ведущих причин смерти во всем мире прежде всего вследствие осложнений цирроза печени (ЦП). Раннее выявление алкоголь-индуцированного фиброза печени (ФП) представляет собой сложную задачу, поскольку нередко алкогольная болезнь печени (АБП) клинически проявляет себя лишь на поздних стадиях. Учитывая, что страдают ей далеко не все алкоголики, широкое применение биопсии печени для верификации диагноза не целесообразно. Несмотря на разнообразие предложенных неинвазивных методов оценки тяжести ФП у пациентов с АБП, ни один из них не имеет достаточной валидации и поэтому не может быть рекомендован для широкой клинической практики. При этом наиболее хорошо изученная транзитная эластография из-за неоптимальной специфичности оказалась эффективной только для исключения клинически значимого ФП или ЦП. Единственным проверенным подходом к лечению АБП служит стойкое и полное воздержание от алкоголя. Если принципы ведения пациентов с тяжелыми формами острого гепатита остаются неизменными с 1970-х гг. и основаны главным образом на использовании кортикостероидов, то утвержденные клиническими рекомендациями схемы антифибротической терапии АБП в настоящее время отсутствуют. Вместе с тем современные достижения в понимании патофизиологических механизмов этого заболевания послужили толчком к разработке путей решения проблемы. В частности, обеспечение эубиоза кишечника может быть важной целью профилактики и лечения алкоголь-индуцированного ФП. Для подтверждения этой и других гипотез, связанных с антифибротической терапией АБП, и принятия их в качестве стандарта оказания медицинской помощи необходимы рандомизированные контролируемые мультицентровые исследования с участием большого числа пациентов.

**Ключевые слова:** цирроз печени, диагностика, сывороточные биомаркеры, транзитная эластография, антифибротическая терапия, микробиом кишечника, трансплантация фекальной микробиоты

**Для цитирования:** Гарбузенко Д.В. Принципы диагностики и лечения алкоголь-индуцированного фиброза печени. *Медицинский совет.* 2022;16(7):104–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-104-114>.

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

## Principles of diagnosis and treatment of alcohol-induced liver fibrosis

Dmitry V. Garbuzenko, <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>, garb@inbox.ru

South Ural State Medical University; 64, Vоровskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

### Abstract

Alcohol-related liver diseases are one of the leading causes of death worldwide, primarily due to complications of liver cirrhosis (LC). Early detection of alcohol-induced liver fibrosis (LF) is a difficult task, since often alcoholic liver disease (ALD) is clinically manifested only at late stages. Given that not all alcoholic suffer from ALD, the widespread use of liver biopsy to verify the diagnosis is not advisable. Despite the variety of proposed non-invasive methods for assessing the severity of LF in patients with ALD, none of them has sufficient validation and therefore cannot be recommended for widespread use in clinical practice. The most well-studied transient elastography, due to its suboptimal specificity, can be effectively used only to exclude clinically significant LF or LC. The only proven approach to treat ALD is persistent and total alcohol abstinence. While the therapeutic options for patients with severe forms of acute hepatitis remain unchanged since the 70s of the last century and are based mainly on the use of corticosteroids, currently, there are no approaches to antifibrotic therapy of ALD approved by the guidelines. At the same time, modern achievements in understanding the pathophysiological mechanisms of this disease have served as an impetus for the development of ways to solve the problem. In particular, providing intestinal eubiosis may be an important goal for the prevention and treatment of alcohol-induced LF. Randomized controlled multicenter trials involving a large number of patients are needed to confirm this and other hypotheses related to antifibrotic therapy of ALD and to accept them as a standard of medical care.

**Keywords:** liver cirrhosis, diagnosis, serum biomarkers, transient elastography, antifibrotic therapy, intestinal microbiome, fecal microbiota transplantation

**For citation:** Garbuzenko D.V. Principles of diagnosis and treatment of alcohol-induced liver fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):104–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-104-114>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Более 2,4 млрд человек, или около трети населения Земли, употребляют алкоголь, при этом связанные с ним заболевания печени являются одной из 30 основных причин смерти. В 2010 г. смертность во всем мире от вызванного алкоголем цирроза печени (ЦП) составила 7,2 случая на 100 000 населения (4,6 у женщин и 9,7 у мужчин) [1]. В настоящее время он занимает второе место среди наиболее распространенных показаний для трансплантации печени и был причиной до 40% всех первичных трансплантаций печени в Европе и до 25% – в Соединенных Штатах [2].

## ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬ-ИНДУЦИРОВАННОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Алкогольная болезнь печени (АБП) – клинико-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем (> 60 г этанола в сутки), – от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящих к последовательному развитию фиброза печени (ФП), ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Оцененные посредством биопсии печени гистологические признаки АБП варьируют в зависимости от тяжести заболевания и не всегда патогномичны. Среди них самым ранним и наиболее часто встречающимся является макровезикулярный стеатоз. При алкогольном гепатите могут встречаться баллонная дистрофия гепатоцитов, нередко содержащих окруженные нейтрофилами аморфные эозинофильные включения – т. н. тельца Мэллори – Денка, полиморфноядерная инфильтрация, фиброз, внутриклеточный холестаза и билирубиностаза, а также мегамитохондрии. Вдобавок возможны пенящая дегенерация гепатоцитов и острый склерозирующий гиалиновый некроз печени [4]. Следует отметить, что для АБП прежде всего характерен перипортальный фиброз, хотя сообщалось и о его паттернах в перипортальных областях. Воспаление и фиброз могут затрагивать печеночные вены (флебосклероз), терминальные печеночные венулы и прилегающую к ним паренхиму (перивенулярный фиброз, тяжелая форма которого называется склерозирующим гиалиновым некрозом) [5]. Прогрессирование перипортального фиброза и распространение его главным образом в виде септ приводит к формированию микронодулярного, а иногда смешанного ЦП [6].

Для прогнозирования краткосрочной (90-дневной) смертности J. Altamirano et al. [7] предложили гистологическую шкалу алкогольного гепатита (табл. 1). Вместе с тем исследования показали, что выполненная до начала лечения биопсия печени редко изменяет диагноз у пациентов, соответствующим строгим клиническим критериям алкогольного гепатита. К тому же при определении прогноза гистологическая шкала алкогольного гепатита была аналогична клиническим показателям [8]. Таким образом, все пациенты с подозрением на АБП в биопсии печени обычно не нуждаются, а, учитывая инвазивность процеду-

● **Таблица 1.** Гистологическая шкала алкогольного гепатита  
● **Table 1.** Alcoholic hepatitis histologic score

| Гистологический признак                          | Баллы |
|--|-------|
| Стадия фиброза печени:                           |       |
| • Нет фиброза или портальный фиброз              | 0     |
| • Экспансивный фиброз                            | 0     |
| • Мостовидный фиброз или цирроз печени           | +3    |
| Билирубиностаз:                                  |       |
| • Нет  | 0     |
| • Только гепатоцеллюлярный                       | 0     |
| • Канальцевый или протоковый                     | +1    |
| • Канальцевый или протоковый + гепатоцеллюлярный | +2    |
| Полиморфноядерная инфильтрация:                  |       |
| • Нет/Незначительная                             | +2    |
| • Тяжелая  | 0     |
| Мегамитохондрии:                                 |       |
| • Нет  | +2    |
| • Есть   | 0     |

Примечание. Алкогольный гепатит при сумме баллов 0–3 оценивается как незначительный; 4–5 – промежуточный; 6–9 – тяжелый.

ры, необходимо тщательно взвесить характерные для нее риски и сопоставить их с клинической пользой и терапевтическими последствиями [9].

Биопсия печени может применяться с целью верификации диагноза АБП, определения стадии и прогноза заболевания, а также для исключения альтернативных или дополнительных факторов повреждения печени. Следует отметить, что лишь около 20% пациентов с наличием в анамнезе связанных с алкоголем нарушений и аномальными функциональными пробами печени имеют сопутствующую АБП. По этой причине в гайдлайнах Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) указывается на целесообразность биопсии печени в рамках клинических испытаний фазы 2 и ее выполнение должно быть рассмотрено в более масштабных клинических испытаниях фазы 3 в случае неубедительных результатов неинвазивных тестов или при любом подозрении на конкурирующее заболевание печени [10].

В соответствии с рекомендациями Российского общества по изучению печени (РОПП), основными показаниями к биопсии печени при АБП служат:

- алкогольный гепатит тяжелого течения, когда существует необходимость в специфической терапии (кортикостероиды);
- предположение о каких-либо дополнительных вызывающих поражение печени этиологических факторах (помимо алкоголя);
- проведение клинических исследований [11].

Поскольку ФП является неблагоприятным событием естественного течения АБП, для его диагностики предложены различные неинвазивные тесты. Один из них заключается в изучении связанных с фиброзом сывороточных биомаркеров, другие позволяют физически оценить жесткость печени [12].

Различают прямые и косвенные сывороточные биомаркеры ФП. Первые отражают активность фиброгенного/фибринолитического процессов в печени, но не позволяют установить стадию ФП. Зачастую они являются

дорогостоящими лабораторными исследованиями и являются результатом экстраполяции фиброгенных механизмов в клиническую практику. Косвенные биомаркеры представляют собой стандартные лабораторные тесты, интегрированные в многопараметрические панели. Они дают возможность определить стадию ФП и, как правило, включают общие клинико-биохимические показатели (например, ферменты, белки, факторы свертывания крови и др.), которые в большинстве своем не отражают метаболизм внеклеточного матрикса или изменения фиброгенных клеток. Их патобиохимическая связь с фиброгенезом является косвенной, если вообще имеет место [13].

Наиболее изученным и достаточно эффективным прямым сывороточным биомаркером ФП при АБП является гиалуроновая кислота (гиалуронан). Как компонент внеклеточного матрикса она вырабатывается звездчатыми клетками печени и представляет собой анионный сульфированный гликозаминогликан [14]. Определенный A. Gallorini et al. [15] верхний предел нормального сывороточного уровня гиалуроновой кислоты составил 98 мкг/л. В то же время пороговые значения для выраженного ФП у одних авторов оказались  $\geq 50$  нг/мл, у других – 126,4 нг/мл [16].

Систематический обзор, включающий 15 исследований, показал, что сывороточный уровень гиалуроновой кислоты с высокой точностью позволяет дифференцировать лиц с выраженным ФП/ЦП (AUROC 0,79, 95% ДИ: 0,69–0,93) [17]. Когда пороговые значения гиалуроновой кислоты превышали 100 мкг/л, этот тест обладал наибольшей специфичностью и чувствительностью (89% и 87% соответственно) при диагностике ЦП алкогольного генеза по сравнению с другими этиологическими факторами заболевания [18]. Основанный на обследовании 146 пациентов с АБП многофакторный анализ показал, что гиалуроновая кислота и ПТИ являются лучшими предикторами выраженного ФП с диагностической точностью 91,1% и 89,7% соответственно и отрицательной корреляцией между этими тестами ( $r = -0,86$ ,  $P < 0,0001$ ) [19].

В когорте из 221 больных АБП значения гиалуроновой кислоты различались только между продвинутой (METAVIR  $\geq F2$ ) и начальной (METAVIR F0–2) стадиями ФП, тогда как показатели FibroTest – на разных стадиях ФП, исключая METAVIR F0–1. Кроме того, если при  $\geq F2$  AUROC для гиалуроновой кислоты и FibroTest составляла 0,79 и 0,84 соответственно, то для диагностики ЦП соответствующая AUROC была 0,93 и 0,95 соответственно [20].

В многоцентровом клиническом исследовании с участием пациентов с АБП уровни всех оцененных прямых сывороточных биомаркеров, за исключением коллагена VI типа, статистически значимо коррелировали со стадией ФП. При этом тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), N-концевой пропептид проколлагена III типа (ПИИНП) и гиалуроновая кислота с поправкой на возраст оказались наиболее многообещающими прогностическими факторами. Вместе с тем низкая диагностическая точность (AUROC 0,68, 0,67 и 0,69 соответственно) существенно ограничивает их практическое применение [21].

Связь сывороточного биомаркера синтеза коллагена III типа PRO-C3 со стадией ФП и степенью некровоспаления печени различной этиологии в настоящее время хорошо установлена [22]. В недавнем проспективном контролируемом исследовании с участием 426 злоупотребляющих алкоголем пациентов, перенесших биопсию, было проведено сравнение эффективности биомаркера PRO-C3, основанного на нем алгоритма ADAPT (включающего возраст, наличие сахарного диабета, PRO-C3 и количество тромбоцитов), и некоторых непатентованных косвенных сывороточных биомаркеров в диагностике продвинутой стадии ФП (METAVIR  $\geq F2$ ). Биомаркер PRO-C3 обладал хорошей точностью с AUROC 0,85 (95% ДИ: 0,79–0,90), индекс Forns превосходил все изученные непатентованные косвенные сывороточные биомаркеры с AUROC 0,83 (95% ДИ: 0,78–0,89), а наилучшие результаты показал алгоритм ADAPT как по сравнению с PRO-C3, так и с индексом Forns с AUROC 0,88 (95% ДИ: 0,83–0,93) [23].

Тест ELF™ (Enhanced Liver Fibrosis Test) представляет собой панель, включающую возраст пациента (в дальнейшем был исключен) и три прямых биомаркера: гиалуроновую кислоту, ПИИНП и ТИМП-1. Он был разработан группой европейских ученых под руководством профессора W. Rosenberg. Авторы показали, что чувствительность теста ELF™ в определении тяжелого ФП и ЦП (METAVIR F3–4) составляет 90%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 92% с AUROC – 0,804 (95% ДИ: 0,758–0,851) [24]. В дальнейшем отмечалась его экономическая эффективность по сравнению с однократной биопсией печени для тестирования ФП, в т. ч. при АБП [25], хорошая корреляция с уровнем аминотрансфераз, выраженностью некровоспаления [26] и тяжестью ФП [27]. Например, пороговые значения теста ELF™  $< 7,7$  баллов свидетельствовали об отсутствии либо легком ФП (METAVIR F1); 7,7–9,87 баллов – об умеренном ФП (METAVIR F2);  $> 9,8$  баллов – о выраженном ФП (METAVIR F3) и  $\geq 11,3$  баллов – о ЦП (METAVIR F4). Тем не менее, учитывая, что на результаты теста ELF™ могут влиять различные факторы, например возраст пациента, рекомендуется трактовать их с учетом конкретной клинической ситуации [28].

Высокая диагностическая точность теста ELF™ с AUROC 0,92 (95% ДИ: 0,89–0,96) отмечалась у страдающих АБП при определении выраженного ФП (METAVIR F3), которая была сопоставима с косвенным сывороточным биомаркером FibroTest (AUROC 0,90;  $P = 0,209$ ). Его наличие позволяло исключить значения теста ELF™  $< 10,5$  и FibroTest  $< 0,58$  [29].

FibroTest является одним из самых популярных неинвазивных методов оценки ФП. Он рассчитывается по результатам математической обработки комбинации пяти сывороточных биомаркеров, включая  $\alpha$ -2-макроглобулин, апо-липопротеин А1, гаптоглобин,  $\gamma$ -глутамилтрансферазу (ГТТ) и билирубин. Алгоритм вычислений защищен патентом. Полученные значения FibroTest соотносят с выраженностью морфологических признаков в соответствии с критериями, предложенными для шкал оценки ФП (табл. 2).

Было показано, что диагностическая точность алгоритма FibroTest для смежных промежуточных стадий ФП

● **Таблица 2.** Интерпретация результатов FibroTest  
 ● **Table 2.** Interpretation of FibroTest results

| Значения FibroTest | Стадии фиброза печени |               |             |
|--------------------|-----------------------|---------------|-------------|
|                    | Шкала METAVIR         | Шкала Knodell | Шкала Ishak |
| 0,75–1,00          | F4                    | F4            | F6          |
| 0,73–0,74          | F3-4                  | F3-4          | F5          |
| 0,59–0,72          | F3                    | F3            | F4          |
| 0,49–0,58          | F2                    | F1-3          | F3          |
| 0,32–0,48          | F1-2                  | F1-3          | F2-3        |
| 0,28–0,31          | F1                    | F1            | F2          |
| 0,22–0,27          | F0-1                  | F0-1          | F1          |
| 0,00–0,21          | F0                    | F0            | F0          |

(METAVIR F2 против F1 (AUROC 0,66; 95% ДИ: 0,63–0,68, n = 2055)) практически не отличалась от смежных крайних стадий ФП (METAVIR F3 против F4 (AUROC 0,69; 95% ДИ: 0,65–0,72, n = 817) или METAVIR F1 против F0 (AUROC 0,62; 95% ДИ: 0,59–0,65, n = 1788)) [30].

Первым косвенным сывороточным биомаркером для выявления ФП/ЦП у алкоголиков был индекс PGA, который включает три теста: протромбиновое время (P), ГГТ (G) и аполипопротеин A1 (A). В зависимости от степени отклонения от нормы каждый из них оценивается в баллах от 0 до 4 и, соответственно, значения индекса PGA могут варьировать от 0 до 12. При количестве баллов  $\leq 2$  ЦП можно исключить, а вероятность нормальной или малоизмененной печени составляет 83%. Наоборот, когда значения индекса PGA  $\geq 9$ , риск ЦП достигает 86% [31].

Впоследствии в индекс PGA был включен  $\alpha$ -2 макроглобулин (индекс PGAA). Эта комбинация была протестирована в когорте из 525 пациентов с АБП. Она показала лучшие результаты, чем PGA, в обнаружении выраженного ФП (METAVIR F3) или ЦП (METAVIR F4), что было достигнуто в 70% и 65% случаев соответственно (P < 0,001). Пороговыми значениями PGAA для исключения или определения наличия ЦП были  $\leq 3$  и  $\geq 9$  соответственно. Более того, пороговые значения 7, выбранные для верификации ЦП у бессимптомных пациентов, имели чувствительность 89% и специфичность 79%, что предполагает потенциальную возможность использования индекса PGAA для его ранней диагностики [32].

Изначально предложенный С.Т. Wai et al. [33] для пациентов с хроническим гепатитом С индекс APRI является одним из самых простых косвенных сывороточных биомаркеров ФП любой этиологии. Он рассчитывается по формуле:

Индекс APRI = (АСТ / верхний предел АСТ)  $\times$  100 / количество тромбоцитов ( $10^9$ /л).

В когортном исследовании, включающем 507 пациентов с АБП, была показана низкая чувствительность и специфичность пороговых значений индекса APRI > 1,5 для диагностики клинически значимого ФП (METAVIR > F2) (13,2% и 77,6% соответственно), а пороговые значения 2 – для верификации ЦП (METAVIR F4) (16,9% и 86,4% соответственно) [34].

Разработанный в 2002 г. X. Forns et al. [35] индекс (индекс Forns), который включает возраст пациента и три рутинных лабораторных теста: количество тромбоцитов, сывороточный уровень холестерина и ГГТ, рассчитывается по формуле:

Индекс Forns = 7,811 – 3,131  $\times$  ln (количество тромбоцитов,  $10^9$ /л) + 0,781  $\times$  ln (ГГТ) + 3,467  $\times$  ln (возраст, лет) – 0,014  $\times$  (холестерин, мг/дл).

Индекс Forns может быть использован для идентификации пациентов с легким (METAVIR F0–1), умеренным (METAVIR F2) и тяжелым ФП (METAVIR F3), а также ЦП (METAVIR F4), но он менее точен при дифференциальной диагностике умеренного ФП (METAVIR F2) и ЦП (METAVIR F4).

В исследовании, включающем 218 пациентов с АБП, мультивариантный анализ показал, что индексы APRI и Forns, а также шкала FIB-4 имели значительно худшие результаты по сравнению с популярными запатентованными тестами (FibroTest, FibrometerA и Hepacore) (P < 0,01) в выявлении выраженного ФП (METAVIR F3) и ЦП (METAVIR F4) с AUROC 0,59 (95% ДИ: 0,51–0,67) и 0,67 (95% ДИ: 0,59–0,75) соответственно для индекса APRI, с AUROC 0,38 (95% ДИ: 0,30–0,46) и 0,38 (95% ДИ: 0,27–0,47) соответственно для индекса Forns и с AUROC 0,70 (95% ДИ: 0,62–0,76) и 0,80 (95% ДИ: 0,72–0,86) соответственно для шкалы FIB-4 [36].

Среди визуализационных методов оценки жесткости печени у пациентов с АБП обычно применяется ультразвуковая эластография, которая бывает двух типов – компрессионная эластография, также известная как эластография в режиме реального времени, и эластография сдвиговой волной (SWE, от англ. shear wave elastography). К методикам SWE относятся транзистентная эластография, точечная эластография сдвиговой волной (pSWE) или эластография с применением форсированного импульса акустической радиации (ARFI), а также двухмерная эластография сдвиговой волной или эластография сдвиговой волной в режиме реального времени (2D-SWE). При этом если при транзистентной эластографии визуализация не предусмотрена, то технологии pSWE (ARFI) и 2D-SWE объединяют эластографию с изображением [37].

Транзистентная эластография (Fibroscan; Echosens, Paris, France) была первым ультразвуковым эластографическим методом для оценки жесткости печени путем измерения скорости создаваемых механическим толчком упругих сдвиговых волн в ее паренхиме. Первоначально она была апробирована для оценки ФП у пациентов с хронической HCV-инфекцией, а в настоящее время широко применяется при хронических заболеваниях печени другой этиологии без существенных различий в пороговых значениях. Исследования показали, что транзистентная эластография является высокочувствительным методом, позволяющим дифференцировать отсутствие ФП от его наличия и умеренный от выраженного ФП/ЦП (METAVIR F2/3/4), однако плохо отличает легкий от умеренного ФП (METAVIR F0-1/2). В руководстве, выпущенном Европейской федерацией ассоциаций ультразвука в медицине и биологии (EFSUMB), отмечается, что ее пороговые значения, превышающие 6,8–7,6 кПа, с высокой вероятностью сви-

детельствуют о клинически значимом ФП (METAVIR  $\geq$ F2), а диапазон 11,0–13,6 кПа указывает на цирротическую стадию заболевания (METAVIR F4) [38].

Кокрановский метаанализ, включающий пять ретроспективных и девять проспективных когортных исследований с участием 834 пациентов с АБП, выявил широкий диапазон полученных результатов, что не позволило точно установить оптимальные пороговые значения транзитной эластографии для разных стадий ФП. Было представлено только одно исследование (103 участника) с информацией о легком ФП (METAVIR F1), где с чувствительностью 0,83 (95% ДИ: 0,74–0,90) и специфичностью 0,88 (95% ДИ: 0,47–1,00) пороговые значения были 5,9 кПа. Суммарная чувствительность и специфичность для умеренного ФП (METAVIR F2) (семь исследований с участием 338 участников и пороговыми значениями около 7,5 кПа (диапазон от 7,00 до 7,8 кПа)) составили 0,94 и 0,89 соответственно, при отношении правдоподобия положительного и отрицательного результатов 8,2 и 0,07 соответственно. В 10 исследованиях с участием 760 пациентов с выраженным ФП (METAVIR F3) из-за широкого диапазона пороговых значений (от 8,0 до 17,0 кПа) была применена модель иерархической сводной рабочей характеристики приемника (HSROC) с оценкой суммарной кривой ROC (SROC). Чувствительность 10 исследований варьировала от 72% до 100%, а специфичность – от 59% до 89%. После дополнительного анализа восьми исследований с участием 564 пациентов при пороговых значениях 9,5 кПа (диапазон от 8,0 до 11,0 кПа) суммарная чувствительность и специфичность составили 0,92 и 0,70 соответственно, при отношении правдоподобия положительного и отрицательного результатов 3,1 и 0,11 соответственно. Для ЦП (METAVIR F4) был проведен анализ HSROC с оценкой SROC, который показал, что при изменении порогового значения наблюдается широкий разброс специфичности и небольшой разброс чувствительности. При дополнительной оценке семи исследований с участием 330 пациентов, где наиболее часто использовались пороговые значения 12,5 кПа, суммарная чувствительность и специфичность составили 0,95 и 0,71 соответственно, при отношении правдоподобия положительного и отрицательного результатов 3,3 и 0,07 соответственно. Результаты этого метаанализа продемонстрировали хорошие возможности транзитной эластографии в диагностике клинически значимого ФП (METAVIR  $>$  F2) и ЦП (METAVIR F4) у пациентов с АБП, что позволяет уменьшить потребность в биопсии печени [39].

Важно помнить, что на показатели жесткости печени у алкоголиков существенное влияние оказывает сопутствующий стеатогепатит [40], а также повышенные сывороточные уровни билирубина ( $>$ 100 мкмоль/л) и аминотрансфераз ( $>$ 500 МЕ/л) [41]. Вдобавок модифицирующим обстоятельством может быть сам факт недавнего употребления алкоголя [42].

Многоцентровое проспективное исследование с участием 217 злоупотребляющих алкоголем пациентов, имеющих высокий уровень сывороточных аминотрансфераз, выявило взаимосвязь значений транзитной эластогра-

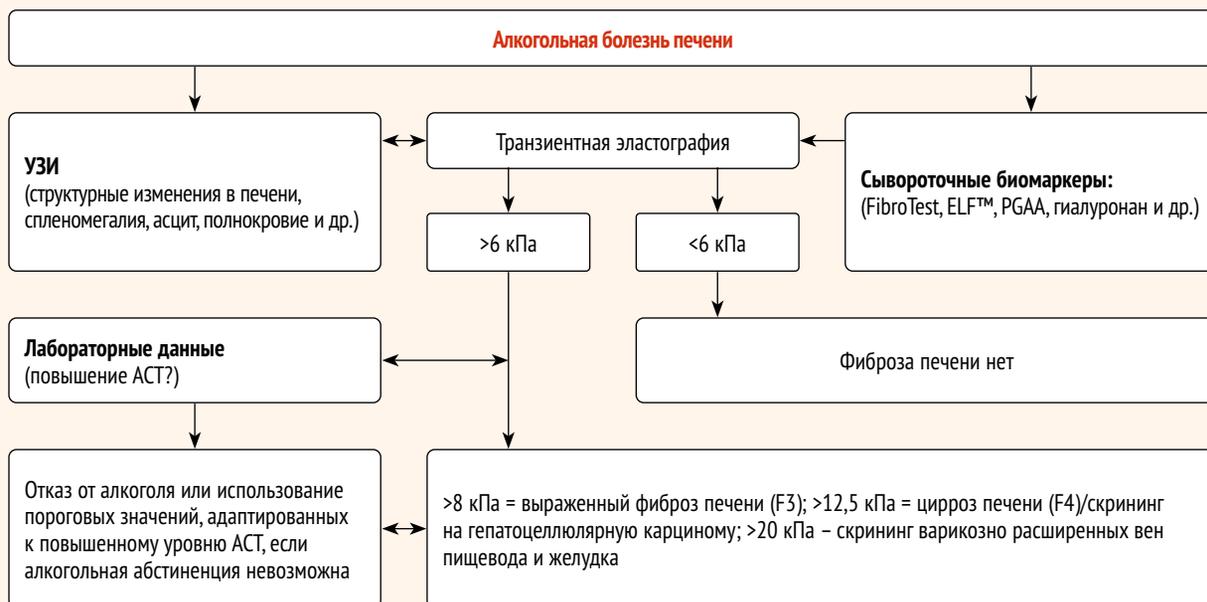
фии со стадией ФП ( $r = 0,73$ ;  $P < 0,0001$ ) и выраженностью стеатоза печени ( $r = 0,19$ ;  $P < 0,01$ ), которые оказались выше при наличии алкогольного гепатита ( $P < 0,0001$ ). Многофакторный анализ показал, что стадия ФП и алкогольный гепатит были единственными коррелирующими с жесткостью печени параметрами. При диагностике выраженного ФП (METAVIR  $\geq$  F3) AUROC для транзитной эластографии, Fibrotest, индекса PGAA, комбинаций транзитная эластография/Fibrotest и транзитная эластография/индекс PGAA составляла 0,90; 0,85; 0,83; 0,91 и 0,90 соответственно, а ЦП – 0,93; 0,88; 0,89; 0,94 и 0,95 соответственно [43].

Было установлено, что при АБП транзитная эластография превосходит сывороточные биомаркеры, в частности индексы APRI и Forns, в диагностике выраженного ФП (METAVIR F3) и ЦП (METAVIR F4) [44].

C. Moreno et al. [45] предложили диагностический алгоритм у пациентов с АБП, в котором основное значение придается транзитной эластографии (*рус.*). В соответствии с ним при наличии очевидных признаков АБП ее целесообразно выполнять непосредственно после оценки данных УЗИ брюшной полости, стандартных анализов крови и сывороточных биомаркеров ФП. УЗИ позволяет определить размер печени и селезенки, выявить структурные нарушения и признаки ЦП, а также полнокровие, холестаза, наличие асцита, установить диаметр воротной и нижней полой вены. Транзитная эластография проводится с помощью датчика M либо, в случае получения некачественных результатов, явного ожирения или асцита, – датчика XL. У пациентов с жесткостью печени  $>$ 6 кПа и сывороточными уровнями АСТ, превышающими 100 Ед/мл, рекомендуется в течение как минимум 2 нед. воздержаться от употребления алкоголя с проведением повторного исследования. Действительно, после алкогольной абстиненции уменьшение жесткости печени возможно более чем у 80% пациентов [40]. Подобный подход позволяет установить стадию ФП примерно в 95% случаев без потребности в биопсии печени.

У злоупотребляющих алкоголем пациентов без известных заболеваний печени 2D-SWE (Aixplorer system, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) показала высокую точность в диагностике клинически значимого ФП ( $\geq$ F3 по шкале Ishak) и ЦП ( $\geq$ F5 по шкале Ishak) с AUROC 0,94 и 0,95 соответственно. Пороговые значения для прогнозирования стадий ФП у них были выше, чем при других хронических заболеваниях печени, особенно вирусном гепатите: 10,2 кПа для клинически значимого ФП ( $\geq$ F3 по шкале Ishak) и 16,4 кПа для ЦП ( $\geq$ F5 по шкале Ishak). При сравнении диагностической эффективности транзитной эластографии и 2D-SWE оба метода с высокой точностью (AUROC  $\geq$  0,92) выявляли субъектов с клинически значительным ФП ( $\geq$ F3 по шкале Ishak) – пороговые значения 9,6 кПа и 10,2 кПа соответственно и ЦП (F6 по шкале Ishak) – пороговые значения 19,7 кПа и 16,4 кПа соответственно. У имеющих ЦП, при высокой прогностической ценности отрицательного результата (выше 90%), прогностическая ценность положительного

- **Рисунок.** Диагностический алгоритм у пациентов с алкогольной болезнью печени (адаптировано [45])
- **Figure.** Diagnostic algorithm in patients with alcoholic liver disease (adapted [45])



результата в группе высокого риска оказалась более 66%, а в группе низкого риска – примерно 50% [46].

У пациентов с АБП pSWE позволяет достаточно точно диагностировать клинически значимый ФП (METAVIR  $\geq$  F2) – пороговые значения  $> 1,46$  м/с (AUROC 0,93), выраженный ФП (METAVIR  $\geq$  F3) – пороговые значения  $> 1,47$  м/с (AUROC 0,90) и ЦП (METAVIR F4) – пороговые значения  $> 1,66$  м/с (AUROC 0,91). При сравнении с сывороточными биомаркерами ФП, pSWE имела лучшую AUROC для определения стадий ФП (METAVIR  $\geq$  F2,  $\geq$  F3 и F4) и более высокий индекс Обуховского ( $0,931 \pm 0,007$ ; все  $P < 0,001$ ) [47].

Возможности ARFI (pSWE) в диагностике алкоголь-индуцированного ФП были изучены в исследовании с участием 112 пациентов, где ее значения достоверно коррелировали с гистологическими нарушениями в печени ( $r = 0,685$ ,  $P < 0,001$ ). При этом диагностическая точность ARFI была лучше индекса APRI с AUROC для умеренного ФП ( $\geq$ F2 по шкале Scheuer) 0,846 и 0,763, с AUROC для выраженного ФП ( $\geq$ F3 по шкале Scheuer) 0,875 и 0,688 и с AUROC для ЦП (F4 по шкале Scheuer) 0,893 и 0,648 соответственно. ARFI также превосходила индекс APRI при прогнозировании выраженного ФП ( $P = 0,02$ ) и ЦП ( $P = 0,04$ ). У пациентов с повышенными уровнями АЛТ оптимальные пороговые значения ARFI составляли 1,33 м/с для умеренного ФП ( $\geq$ F2 по шкале Scheuer), 1,40 м/с для выраженного ФП ( $\geq$ F3 по шкале Scheuer) и 1,65 м/с для ЦП (F4 по шкале Scheuer). В то же время при нормальных показателях АЛТ они были 1,24 м/с, 1,27 м/с и 1,41 м/с соответственно [48].

Несмотря на разнообразие предложенных неинвазивных методов диагностики алкоголь-индуцированного ФП, из-за недостаточной валидации их широкое клиническое применение пока ограничено и требует последующей

оценки. Например, пороговые значения гиалуроновой кислоты, используемой отдельно или в комплексе с другими биомаркерами при диагностике выраженного ФП и ЦП, варьируют в разных исследованиях. Достоверность такого простого сывороточного биомаркера, как индекс APRI у злоупотребляющих алкоголем пациентов, может вызывать сомнения при повышенных уровнях АЛТ, которые не всегда коррелируют с тяжестью ФП. Коммерческие тесты типа Fibrotest, Fibrometer и ELF™ еще не прошли окончательной апробации и нуждаются в дальнейшей проверке. Наиболее хорошо изученная транзиентная эластография из-за неоптимальной специфичности является эффективной только для исключения клинически значимого ФП и ЦП. Таким образом, используемые в качестве альтернативы биопсии печени неинвазивные методы диагностики алкоголь-индуцированного ФП на сегодняшний день могут быть рекомендованы прежде всего для стратификации пациентов из группы высокого риска.

## ТЕКУЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АЛКОГОЛЬ-ИНДУЦИРОВАННОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Лечение алкоголь-индуцированного ФП является сложной задачей, поскольку в большинстве случаев на ранней стадии АБП протекает бессимптомно и больные обращаются за медицинской помощью уже при наличии осложнений. В связи с этим идентификация злоупотребляющих алкоголем пациентов для выявления начальной, потенциально обратимой стадии ФП позволит своевременно провести терапевтические мероприятия, препятствующие его прогрессированию [49]. Полное и стойкое воздержание от алкоголя является краеугольным камнем лечения АБП [50]. В ретроспективном исследовании

довании с участием 572 страдающих АБП пациентов это способствовало снижению измеренной посредством транзитной эластографии жесткости печени в 85% случаев [51]. С. Verrill et al. [52] в течение 7 лет наблюдали 100 пациентов с подтвержденным биопсией алкогольным ЦП после их исходной гистологической оценки. Абстиненция не менее одного месяца после постановки диагноза была наиболее важным определяющим выживаемость фактором, которая составила 72% по сравнению с 44% у продолжающих пить субъектов ( $P < 0,002$ ). Вместе с тем чтобы эта разница была достоверной, требуется по крайней мере 1,5 года воздержания [53].

Напротив, у активно пьющих пациентов с АБП тяжесть ФП коррелировала с градиентом печеночного венозного давления, что указывает на важную роль алкоголя как модулятора портальной гипертензии [54]. Здесь следует отметить, что на ранней, субклинической стадии портальной гипертензии отказ от приема алкоголя может быть основным подходом к профилактике формирования варикозно-расширенных вен пищевода и кровотечения из них [55]. Об этом свидетельствуют наблюдения за больными алкогольным ЦП, описанные еще в начале 90-х гг. прошлого столетия, у которых длительное воздержание от приема алкоголя способствовало регрессии варикозно-расширенных вен пищевода [56] и сопровождалось снижением заклиненного печеночного венозного давления на 46% [57].

Помимо отказа от алкоголя, немаловажным является лечение коморбидных состояний, в частности ожирения, и других компонентов метаболического синдрома, а также коррекция нутритивного статуса. Действительно, мышечная атрофия, потеря веса и дефицит питательных веществ являются характерными проявлениями АБП и связаны с увеличением заболеваемости и смертности. Многофакторная этиология этих расстройств включает плохое питание из-за анорексии, изменения вкуса и запаха, тошноту и рвоту; мальабсорбцию; гиперметаболическое состояние; нарушение синтеза белка из-за вызванных цитокинами воспалительных реакций. Недостаток питательных веществ может включать жирорастворимые витамины (А, D, Е и К), фолиевую кислоту, тиамин, ниацин и пиридоксин, а также микроэлементы: цинк, магний и селен. Дефицит каждого из них вызывает специфические симптомы, клинические признаки и осложнения [58].

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) рекомендуют регулярное обследование пациентов с АБП на предмет дефицита питания, недостатка витаминов и минералов. При выявлении этих нарушений применяются соответствующие добавки, энтеральная нутритивная поддержка и частое кормление с упором на завтрак и ночные закуски. Диета должна включать 1,2–1,5 г белка/кг в день и 35–40 ккал/кг в день для улучшения азотного баланса [59].

Необходимость медикаментозного лечения зависит от степени тяжести АБП, которая может определяться, в частности, исходя из расчета дискриминантной функции (DF, индекс Маддрея), по следующей формуле [60]:

$$DF = 4,6 \times \text{разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле} + \text{уровень сывороточного билирубина (мг \%)}.$$

У пациентов с  $DF < 32$  краткосрочная летальность (28 дней) составляет лишь 10%, поэтому им достаточно поддерживающей терапии. Если  $DF \geq 32$ , то без лечения летальность достигает 30–60%, и в данном случае необходима спасительная терапия, включающая, прежде всего, кортикостероиды и пентоксифиллин [61]. При отсутствии противопоказаний кортикостероиды остаются лечением первой линии тяжелого алкогольного гепатита, хотя целесообразность их применения остается спорной [62]. Несколько метаанализов показали, что применение кортикостероидов способствует увеличению краткосрочной выживаемости [63]. В то же время результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования с факторным дизайном 2 на 2 (STOPAH) с участием 1 103 пациентов еще больше усложнили полемику вокруг преимуществ не только кортикостероидов, но и используемого в качестве альтернативы пентоксифиллина. Смертность через 28 дней в группе плацебо-плацебо составила 17%, в группе преднизолон-плацебо – 14%, в группе пентоксифиллин-плацебо – 19% и в группе преднизолон-пентоксифиллин – 13%. Отношение шансов [OR] для 28-дневной смертности при приеме пентоксифиллина составило 1,07 (95% ДИ: 0,77–1,49;  $P = 0,69$ ), а преднизолон – 0,72 (95% ДИ: 0,52–1,01;  $P = 0,06$ ). Через 90 дней и 1 год не было значительных различий между группами. Таким образом, пентоксифиллин не повышал выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, а преднизолон был связан с незначительным снижением 28-дневной смертности без улучшения результатов через 90 дней или 1 год [64].

Существенными проблемами, связанными с использованием кортикостероидов, являются непредсказуемый ответ (примерно у 50% пациентов) и риск осложнений, в частности, бактериальных и грибковых инфекций. Другие варианты лечения, включая применение инфликсимаба, этанерцепта и антиоксидантов, при тяжелых формах алкогольного гепатита улучшения клинического исхода не показали [61].

Данные об эффективности антифибротической терапии при АБП ограничены. В исследовании, включающем 85 пациентов с АБП и подтвержденным биопсией клинически значимым ФП ( $METAVIR \geq F2$ ), был изучен антифибротический эффект блокатора рецепторов ангиотензина II первого типа кандесартана (8 мг/день) в комплексе с урсодезоксихолевой кислотой (600 мг/день) ( $n = 42$ ) или только урсодезоксихолевой кислоты ( $n = 43$ ) в качестве контроля в течение 6 мес. с последующей биопсией печени. Применение кандесартана способствовало редукции показателя ФП с  $3,4 \pm 1,4$  до  $3,1 \pm 1,5$  ( $P = 0,005$ ), уменьшению площади ФП с  $11,3 \pm 6,0$  до  $8,3 \pm 4,7$  (%) и экспрессии  $\alpha$ -гладкомышечного актина с  $28,7 \pm 10,5$  до  $23,9 \pm 10,3$  (%), а также уровня гидроксипролина (мкг/г ткани печени) с  $7,8 \pm 2,4$  до  $6,3 \pm 1,7$  ( $P < 0,05$ ). Кроме того, наблюдалось снижение экспрессии TGF- $\beta 1$ , коллагена I типа, плотности рецепторов ангиотензина II первого

типа, ТИМП-1, матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), Rac1 и p22phox ( $P < 0,05$ ). Среди побочных эффектов отмечалась достаточно выраженная гипотония ( $P < 0,001$ ). Других существенных осложнений при приеме кандесартана выявлено не было [65].

## МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА КАК НОВАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ АНТИФИБРОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

У здоровых людей обширный набор антимикробных белков и пептидов системы врожденного иммунитета не только уничтожает патогенные микроорганизмы, но и участвует в поддержании нормальной микрофлоры кишечника. Вызванное алкоголем подавление их экспрессии приводит к дисбиозу кишечника и избыточному росту бактерий, что способствует нарушению метаболизма триптофана и снижению выработки индола. Некоторые его производные являются лигандами рецептора арильных углеводов, которые, в свою очередь, участвуют в противомикробной защите посредством индукции интерлейкина-22 (ИЛ-22). ИЛ-22 увеличивает экспрессию полученных из регенерирующих островков кишечника противомикробных Reg3 лектинов, которые поддерживают низкую бактериальную колонизацию слизистой оболочки и уменьшают транслокацию бактерий в печень. Хроническое употребление алкоголя приводит к снижению кишечной экспрессии Reg3 $\beta$  и Reg3 $\gamma$ , избыточному росту бактерий и бактериальной транслокации. Достигнув печени, микробные продукты и жизнеспособные бактерии активируют врожденную иммунную систему, а высвобождение воспалительных молекул способствует некро-воспалению и печеночному фиброгенезу [66]. Таким образом, обеспечение зубиоза кишечника может быть важной целью антифибротической терапии АБП. При этом достичь его позволяют специальные диеты, назначение пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и антибиотиков, а также трансплантация фекальной микробиоты [67].

Было установлено, что богатая кисломолочными продуктами диета, кофе, чай и шоколад связаны с более высоким микробным разнообразием и меньшим риском госпитализации пациентов с ЦП [68]. К тому же кофе и чай содержат диетические фенолы, которые модулируют микробиоту кишечника и уменьшают стеатоз печени [69].

Определяющими механизмами позитивного влияния пробиотиков при АБП являются модификация микробиоты кишечника, улучшение барьерной функции эпителия кишечника, регуляция иммунной системы и воспаления, а также изменение гомеостаза липидов в печени. Кроме того, их положительное действие может быть связано с экспрессией генов как в тканях кишечника, так и печени [70]. Количество хорошо спланированных клинических испытаний, изучающих терапевтическое значение пробиотиков в лечении пациентов с АБП, очень ограничено. Первое пилотное исследование было проведено L.A. Kirpich et al. [71] на пациентах с алкогольным гепатитом во время алкогольной детоксикации. Авторы продемонстрировали, что 5-дневная пробиотическая терапия

на основе *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 способствовала повышению количества бифидобактерий и лактобактерий в кале и на этом фоне сопровождалась большим снижением исходно повышенных сывороточных уровней аминотрансфераз, ГГТ, лактатдегидрогеназы и общего билирубина, чем у получавших стандартное лечение. В другом исследовании с участием больных алкогольным ЦП, ежедневный, на протяжении 4 нед. трехразовый прием пробиотика, содержащего *Lactobacillus casei Shirota* ( $6,5 \times 10^9$ ), приводил к восстановлению фагоцитарной способности нейтрофилов, возможно, путем изменения секреции ИЛ-10 и экспрессии Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [72]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, включающем 37 пациентов с алкогольным ЦП, назначение пробиотика, содержащего *Lactobacillus casei Shirota*,  $\times 2$  раза в день в течение первой половины четырехнедельного наблюдения способствовало повышению сывороточного уровня белка транзитрина, секретлируемого гепатоцитами и участвующего в метаболизме ретиноидов. Это вызывало инактивацию звездчатых клеток печени и оказывало позитивный эффект на печеночный фиброгенез [73]. Наконец, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 117 пациентов с алкогольным гепатитом добавка к лечению в течение одной недели совместно культивированных штаммов бактерий *Lactobacillus subtilis/Streptococcus (Enterococcus) faecium* (1500 мг/сут) восстанавливала кишечную микрофлору и снижала сывороточный уровень липополисахарида и фактора некроза опухоли  $\alpha$  [74].

Установлено, что пребиотики, которые включают в себя не только углеводы, такие как фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, инулин, но также полифенолы и полиненасыщенные жирные кислоты, положительно влияют на *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и могут стимулировать рост других полезных бактериальных таксонов, в частности, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium* [75]. В настоящее время продолжается первое клиническое испытание (NCT03803709), оценивающее эффект инулина (пищевые волокна из цикория) на толерантность желудочно-кишечного тракта и модуляцию оси «кишечник – печень – мозг» у проходящих алкогольную детоксикацию пациентов [76].

Невсасывающийся антибиотик рифаксимин у больных ЦП воздействует на функцию и активность микробиоты кишечника без последовательного влияния на ее общий состав. Он значительно повышает сывороточные уровни длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот и промежуточных продуктов углеводного обмена, а также оказывает благоприятный эффект на сывороточные уровни провоспалительных цитокинов и содержание вторичных желчных кислот в кале [77]. В проспективном исследовании с участием больных декомпенсированным алкогольным ЦП деконтаминация кишечника рифаксимин (1200 мг/сут в течение 28 дней) уменьшала выраженность эндотоксемии и снижала градиент печеночного венозного давления на 18% [78]. Кроме того, длительное

назначение препарата этим пациентам уменьшало риск развития осложнений портальной гипертензии и продлеvalo выживаемость [79]. Помимо действия на микрофлору кишечника, рифаксимин ингибирует связывание липополисахарида с TLR4 на поверхности звездчатых клеток печени, что способствует их инактивации, нарушению фибронектин-опосредованного взаимодействия с синусоидальными эндотелиальными клетками и в итоге – подавлению фиброгенеза и ангиогенеза в печени [80].

Применявшаяся еще в IV в. н. э. врачами традиционной китайской медицины при тяжелой диарее трансплантация фекальной микробиоты, в последнее десятилетие стала активно внедряться в клиническую практику и уже одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения трудно поддающейся инфекции *Clostridium difficile* [81]. Предлагаемый механизм ее действия связан с созданием в кишечнике конкурентной среды за счет непатогенных микроорганизмов и выработкой ими антимикробных веществ, таких как бактериоцины [82]. Кроме того, не исключается благотворное влияние трансплантационной фекальной микробиоты на ассоциированные со слизистой оболочкой инвариантные Т-лимфоциты (MAIT-клетки), которые при тяжелом алкогольном гепатите обладают недостаточным антибактериальным цитокиновым/цитотоксическим ответом [83].

В пилотном исследовании С.А. Philips et al. [84] последовательная на протяжении семи дней трансплантация фекальной микробиоты (30 г/сут) восьми пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом, имеющим противопоказания к назначению кортикостероидов, способствовала улучшению однолетней выживаемости по сравнению с лицами контрольной группы (87,5% против 33,3%). Более высокая одно- и трехмесячная выживаемость наблюдалась теми же исследователями в другой когорте из 16 пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, перенесших трансплантацию фекальной микробиоты,

по сравнению с получавшими кортикостероиды, нутритивную поддержку или пентоксифиллин: 75, 63, 47, 40% ( $P = 0,179$ ) и 75, 38, 29, 30% ( $P = 0,036$ ) соответственно [85]. Первое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование фазы 1 показало, что трансплантация фекальной микробиоты злоупотребляющим алкоголем пациентам с ЦП безопасна и сопровождается кратковременным снижением тяги к спиртным напиткам, благоприятными изменениями состава микробиоты кишечника, а также уменьшением в течение 6 мес. связанных с алкоголизмом когнитивных расстройств [86].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связанные со злоупотреблением алкоголем заболевания печени являются одной из ведущих причин смерти во всем мире, прежде всего вследствие осложнений ЦП. Из-за недостаточной валидации неинвазивных методов ранняя диагностика алкоголь-индуцированного ФП представляет собой сложную задачу, а утвержденные клиническими рекомендациями схемы антифибротической терапии АБП в настоящее время отсутствуют. Вместе с тем современные достижения в понимании патофизиологических механизмов этого заболевания послужили толчком к разработке путей решения проблемы. В частности, обеспечение зубиоза кишечника может быть важной целью профилактики и лечения алкоголь-индуцированного ФП. Для подтверждения этой и других гипотез, связанных с антифибротической терапией АБП, и принятия их в качестве стандарта оказания медицинской помощи необходимы рандомизированные контролируемые мультицентровые исследования с участием большого числа пациентов.

Поступила / Received 13.10.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2021  
Принята в печать / Accepted 17.03.2022



## Список литературы / References

- Thursz M., Kamath P.S., Mathurin P., Szabo G., Shah V.H. Alcohol-related liver disease: Areas of consensus, unmet needs and opportunities for further study. *J Hepatol.* 2019;70(3):521–530. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.041>.
- Burra P., Senzolo M., Adam R., Delvart V., Karam V., Germani G. et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant.* 2010;10(1):138–148. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02869.x>.
- Schwartz J.M., Reinus J.F. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16(4):659–666. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.001>.
- Arab J.P., Roblero J.P., Altamirano J., Bessone F., Chaves Araujo R., Higuera-De la Tijera F. et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann Hepatol.* 2019;18(3):518–535. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.005>.
- Edmondson H.A., Peters R.L., Reynolds T.B., Kuzma O.T. Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic. A recognizable clinical syndrome. *Ann Intern Med.* 1963;59:646–673. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-59-5-646>.
- Lefkowitz J.H. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2005;9(1):37–53. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2004.11.001>.
- Altamirano J., Miquel R., Katoonizadeh A., Abalde J.G., Duarte-Rojo A., Louvet A. et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1231–1239. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.018>.
- Forrest E., Petts G., Austin A., Lloyd K., Wright M., Vergis N. et al. The diagnostic and prognostic significance of liver histology in alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(3):426–431. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326633>.
- Boyd A., Cain O., Chauhan A., Webb G.J. Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(1):40–47. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101139>.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;6(2):20–40. Режим доступа: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/190>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S. et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;6(2):20–40. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/190>.
- Lombardi R., Buzzetti E., Roccarina D., Tsochatzis E.A. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(39):11044–11052. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11044>.

13. Gressner O.A., Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clin Chim Acta*. 2014;433:111–122. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.02.021>.
14. Шекотова А.П., Невзорова М.С., Коzyukov Г.В. Гиалуроновая кислота сыворотки как маркер выраженности фиброза при алкогольной болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(8):59–65. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1427>.  
Shchekotova A.P., Nevzorova M.S., Kozyukov G.V. Serum hyaluronic acid as a marker of the severity of fibrosis in alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(8):59–65. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1427>.
15. Gallorini A., Plebani M., Pontisso P., Chemello L., Masiero M., Mantovani G., Alberti A. Serum markers of hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis type C treated with alpha-2A interferon. *Liver*. 1994;14(5):257–264. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1994.tb00085.x>.
16. Sakugawa H., Nakayoshi T., Kobashigawa K., Yamashiro T., Maeshiro T., Miyagi S. et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(2):255–259. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i2.255>.
17. Parkes J., Guha I.N., Harris S., Rosenberg W.M., Roderick P.J. Systematic review of the diagnostic performance of serum markers of liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Comp Hepatol*. 2012;11(1):5. <https://doi.org/10.1186/1476-5926-11-5>.
18. Plevris J.N., Haydon G.H., Simpson K.J., Dawkes R., Ludlum C.A., Harrison D.J., Hayes P.C. Serum hyaluronan – a non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(10):1121–1127. <https://doi.org/10.1097/00042737-200012100-00009>.
19. Tran A., Hastier P., Barjoan E.M., Demuth N., Pradier C., Saint-Paul M.C. et al. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000;24(6–7):626–630. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10962384>.
20. Naveau S., Raynard B., Ratziu V., Abella A., Imbert-Bismut F., Messouf D. et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):167–174. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00625-1](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00625-1).
21. Lieber C.S., Weiss D.G., Paronetto F. Value of fibrosis markers for staging liver fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(6):1031–1039. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00664.x>.
22. Karsdal M.A., Daniels S.J., Holm Nielsen S., Bager C., Rasmussen D.G.K., Loomba R. et al. Collagen biology and non-invasive biomarkers of liver fibrosis. *Liver Int*. 2020;40(4):736–750. <https://doi.org/10.1111/liv.14390>.
23. Madsen B.S., Thiele M., Detlefsen S., Kjaergaard M., Møller L.S., Trebicka J. et al. PRO-C3 and ADAPT algorithm accurately identify patients with advanced fibrosis due to alcohol-related liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(5):699–708. <https://doi.org/10.1111/apt.16513>.
24. Rosenberg W.M., Voelker M., Thiel R., Becka M., Burt A., Schuppan D. et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704–1713. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.052>.
25. Soto M., Sampietro-Colom L., Lasalvia L., Mira A., Jiménez W., Navasa M. Cost-effectiveness of enhanced liver fibrosis test to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C virus and alcoholic liver disease patients. *World J Gastroenterol*. 2017;23(17):3163–3173. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3163>.
26. Wahl K., Rosenberg W., Vaske B., Manns M.P., Schulze-Osthoff K., Bahr M.J., Bantel H. Biopsy-controlled liver fibrosis staging using the enhanced liver fibrosis (ELF) score compared to transient elastography. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e51906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051906>.
27. Xie Q., Zhou X., Huang P., Wei J., Wang W., Zheng S. The performance of enhanced liver fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e92772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092772>.
28. Lichtiginghagen R., Pietsch D., Bantel H., Manns M.P., Brand K., Bahr M.J. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol*. 2013;59(2):236–242. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.016>.
29. Thiele M., Madsen B.S., Hansen J.F., Detlefsen S., Antonsen S., Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1369–1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.005>.
30. Poynard T., Morra R., Halfon P., Castera L., Ratziu V., Imbert-Bismut F. et al. Meta-analysis of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:40. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-40>.
31. Poynard T., Aubert A., Bedossa P., Abella A., Naveau S., Paraf F., Chaput J.C. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology*. 1991;100(5 Pt 1):1397–1402. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1672859>.
32. Naveau S., Poynard T., Benattar C., Bedossa P., Chaput J.C. Alpha-2-macroglobulin and hepatic fibrosis. Diagnostic interest. *Dig Dis Sci*. 1994;39(11):2426–2432. <https://doi.org/10.1007/BF02087661>.
33. Wai C.T., Greenon J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., Lok A.S. A simple, noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518–526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>.
34. Lieber C.S., Weiss D.G., Morgan T.R., Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1500–1508. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00610.x>.
35. Forns X., Ampurdanés S., Llovet J.M., Aponte J., Quintó L., Martínez-Bauer E. et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):986–992. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36128>.
36. Naveau S., Gaudé G., Asnacios A., Agostini H., Abella A., Barri-Ova N. et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009;49(1):97–105. <https://doi.org/10.1002/hep.22576>.
37. Lurie Y., Webb M., Cytter-Kuint R., Shteingart S., Lederkremer G.Z. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11567–11583. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11567>.
38. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J.M., Gilja O.H. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238–253. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>.
39. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Ivashkin V.T., Glud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD010542. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010542.pub2>.
40. Mueller S., Millonig G., Sarovska L., Friedrich S., Reimann F.M., Pritsch M. et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(8):966–972. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i8.966>.
41. Nguyen-Khac E., Thiele M., Voican C., Nahon P., Moreno C., Boursier J. et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):614–625. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30124-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30124-9).
42. Gelsi E., Dainese R., Truchi R., Mariné-Barjoan E., Anty R., Autouri M. et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan® in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(3):566–570. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01374.x>.
43. Voican C.S., Louvet A., Trabut J.B., Njiké-Nakseu M., Dharancy S., Sanchez A. et al. Transient elastography alone and in combination with FibroTest® for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(11):1697–1705. <https://doi.org/10.1111/liv.13440>.
44. Janssens F., de Suray N., Piessevaux H., Horsmans Y., de Timary P., Stärkel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(8):575–582. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181cb4216>.
45. Moreno C., Mueller S., Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(2):273–283. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.025>.
46. Thiele M., Detlefsen S., Sevelsted Møller L., Madsen B.S., Fuglsang Hansen J., Fiolla A.D. et al. Transient and 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(1):123–133. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.040>.
47. Cho Y., Choi Y.I., Oh S., Han J., Joo S.K., Lee D.H. et al. Point shear wave elastography predicts fibrosis severity and steatohepatitis in alcohol-related liver disease. *Hepatol Int*. 2020;14(2):270–280. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-10009-w>.
48. Zhang D., Li P., Chen M., Liu L., Liu Y., Zhao Y., Wang R. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdom Imaging*. 2015;40(4):723–729. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0154-5>.
49. Westwood G., Meredith P., Atkins S., Greengross P., Schmidt P.E., Aspinall R.J. Universal screening for alcohol misuse in acute medical admissions is feasible and identifies patients at high risk of liver disease. *J Hepatol*. 2017;67(3):559–567. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.017>.
50. Stieckel F., Datz C., Hampe J., Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver*. 2017;11(2):173–188. <https://doi.org/10.5009/gnl16477>.
51. Bardou-Jacquet E., Legros L., Soro D., Latournerie M., Guillygomarc'h A., Le Lan C. et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol*. 2013;19(4):516–522. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i4.516>.
52. Verrill C., Markham H., Templeton A., Carr N.J., Sheron N. Alcohol-related cirrhosis-early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. *Addiction*. 2009;104(5):768–774. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02521.x>.

53. Xie Y.D., Feng B., Gao Y., Wei L. Effect of abstinence from alcohol on survival of patients with alcoholic cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res.* 2014;44(4):436–449. <https://doi.org/10.1111/hepr.12131>.
54. Restellini S., Goossens N., Clément S., Lanthier N., Negro F., Rubbia-Brandt L., Spahr L. Collagen proportionate area correlates to hepatic venous pressure gradient in non-abstinent cirrhotic patients with alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2018;10(1):73–81. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i1.73>.
55. Garbuzenko D.V., Arefyev N.O. Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis: An update and review of the literature. *J Evid Based Med.* 2020;13(4):313–324. <https://doi.org/10.1111/jebm.12407>.
56. Müting D., Kalk J.F., Fischer R., Wiewel D. Spontaneous regression of oesophageal varices after long-term conservative treatment. Retrospective study in 20 patients with alcoholic liver cirrhosis, posthepatic cirrhosis and haemochromatosis with cirrhosis. *J Hepatol.* 1990;10(2):158–162. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(90\)90045-s](https://doi.org/10.1016/0168-8278(90)90045-s).
57. Klein C.P., Kalk J.F., Müting D., Klein C.G. The effect of alcohol on portal vein hemodynamics in nutritional-toxic liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1993;118(4):89–93. (In German). <https://doi.org/10.1055/s-2008-1059304>.
58. Kamran U., Towey J., Khanna A., Chauhan A., Rajoriya N., Holt A. Nutrition in alcohol-related liver disease: Physiopathology and management. *World J Gastroenterol.* 2020;26(22):2916–2930. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i22.2916>.
59. O'Shea R.S., Dasarthy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):14–32. <https://doi.org/10.1058/ajg.2009.593>.
60. Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S., Weber F.L. Jr., Mezey E., White R.I. Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75(2):193–199. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/352788>.
61. Jaurigue M.M., Cappell M.S. Therapy for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(9):2143–2158. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2143>.
62. Singal A.K., Shah V.H. Current trials and novel therapeutic targets for alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2019;70(2):305–313. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.026>.
63. Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L., Phillips M., Louvet A., Mendenhall C.L. et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011;60(2):255–260. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.224097>.
64. Thursz M.R., Richardson P., Allison M., Austin A., Bowers M., Day C.P. et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1619–1628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412278>.
65. Kim M.Y., Cho M.Y., Baik S.K., Jeong P.H., Suk K.T., Jang Y.O. et al. Beneficial effects of candesartan, an angiotensin-blocking agent, on compensated alcoholic liver fibrosis – a randomized open-label controlled study. *Liver Int.* 2012;32(6):977–987. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02774.x>.
66. Mendes B.G., Schnabl B. From intestinal dysbiosis to alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(4):595–605. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0086>.
67. Sarin S.K., Pande A., Schnabl B. Microbiome as a therapeutic target in alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(2):260–272. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.019>.
68. Bajaj J.S., Idilman R., Mabudian L., Hood M., Fagan A., Turan D. et al. Diet affects gut microbiota and modulates hospitalization risk differentially in an international cirrhosis cohort. *Hepatology.* 2018;68(1):234–247. <https://doi.org/10.1002/hep.29791>.
69. Zernakova A., Kurilshikov A., Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Schirmer M., Vatanen T. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.* 2016;352(6285):565–569. <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>.
70. Li F., Duan K., Wang C., McClain C., Feng W. Probiotics and Alcoholic Liver Disease: Treatment and Potential Mechanisms. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:5491465. <https://doi.org/10.1155/2016/5491465>.
71. Kirpich I.A., Solovieva N.V., Leikhter S.N., Shidakova N.A., Lebedeva O.V., Sidorov P.I. et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol.* 2008;42(8):675–682. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.08.006>.
72. Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Hodges S., Wright G.A., Davies N.A., Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2008;48(6):945–951. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.015>.
73. Koga H., Tamiya Y., Mitsuyama K., Ishibashi M., Matsumoto S., Imaoka A. et al. Probiotics promote rapid-turnover protein production by restoring gut flora in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2013;7(2):767–774. <https://doi.org/10.1007/s12072-012-9408-x>.
74. Han S.H., Suk K.T., Kim D.J., Kim M.Y., Baik S.K., Kim Y.D. et al. Effects of probiotics (cultured *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium*) in the treatment of alcoholic hepatitis: randomized-controlled multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(11):1300–1306. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000458>.
75. Leclercq S., de Timary P., Stärkel P. Targeting the gut microbiota to treat alcoholic liver diseases: evidence and promises. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020;83(4):616–621. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321019>.
76. Amadieu C., Leclercq S., Thijssen V., Neyrinck A., Stärkel P., de Timary P. et al. Nutritional intake in alcohol-dependent patients: effect of prebiotic fiber supplementation during alcohol withdrawal. *The 42<sup>nd</sup> ESPEN Virtual Congress, 19–21 September, 2020.* <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.350>.
77. Bajaj J.S. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1 Suppl.):11–26. <https://doi.org/10.1111/apt.13435>.
78. Vlachogiannakos J., Saveriadis A.S., Viazis N., Theodoropoulos I., Foudoulis K., Manolakopoulos S. et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(9):992–999. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03958.x>.
79. Vlachogiannakos J., Viazis N., Vasiannopoulou P., Vafiadis I., Karamanolis D.G., Ladas S.D. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(3):450–455. <https://doi.org/10.1111/jgh.12070>.
80. Zhu Q., Zou L., Jagavelu K., Simonetto D.A., Huebert R.C., Jiang Z.D., Shah V.H. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibrocyte-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol.* 2012;56(4):893–899. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.013>.
81. Shasthry S.M. Fecal microbiota transplantation in alcohol related liver diseases. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(3):294–301. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0057>.
82. Borody T.J., Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(4):781–803. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.08.008>.
83. Gao B., Ma J., Xiang X. MAIT cells: a novel therapeutic target for alcoholic liver disease? *Gut.* 2018;67(5):784–786. <https://doi.org/10.1136/gut-jnl-2017-315284>.
84. Philips C.A., Pande A., Shasthry S.M., Jamwal K.D., Khillan V., Chandel S.S. et al. Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid-Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis: A Pilot Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(4):600–602. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.029>.
85. Philips C.A., Phadke N., Ganesan K., Ranade S., Augustine P. Corticosteroids, nutrition, pentoxifylline, or fecal microbiota transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(3):215–225. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0859-4>.
86. Bajaj J.S., Gavis E.A., Fagan A., Wade J.B., Thacker L.R., Fuchs M. et al. A Randomized Clinical Trial of Fecal Microbiota Transplant for Alcohol Use Disorder. *Hepatology.* 2021;73(5):1688–1700. <https://doi.org/10.1002/hep.31496>.

### Информация об авторе:

Гарбузенко Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; garb@inbox.ru

### Information about the author:

Dmitry V. Garbuzenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Faculty Surgery, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; garb@inbox.ru

## Реальная клиническая практика лечения осложненной болезни Крона устекинумабом. Описание клинического случая

**П.А. Макаrchук**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8053-8764>, pashka\_m79@mail.ru

**Е.Ю. Ломакина**, <https://orcid.org/0000-0002-7703-8328>, Kate-den@yandex.ru

**Е.А. Белоусова**, <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>, eabelous@yandex.ru

**С.Э. Дуброва**, <https://orcid.org/0000-0001-8809-1629>, Dubrova.sofya@gmail.com

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

### Резюме

Болезнь Крона (БК) является тяжелым иммуноопосредованным заболеванием с сегментарным трансмуральным воспалением желудочно-кишечного тракта преимущественно в подвздошной и толстой кишке и развитием тяжелых кишечных осложнений. Болезнь имеет прогрессирующее течение, требующее агрессивной терапии или хирургического лечения. Лечение БК остается пока одной из нерешенных и наиболее острых проблем гастроэнтерологии. Базисными средствами для лечения БК в течение многих лет остаются глюкокортикостероиды (ГКС), однако отмечается постоянное увеличение доли больных со стероидорезистентными и стероидозависимыми формами заболевания. При неэффективности базисной терапии и рефрактерности к ГКС схемы терапии БК предусматривают применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) разных классов: ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- $\alpha$ ), ингибитора интегрина  $\alpha 4\beta 7$  (ведолизумаб), ингибитора интерлейкинов 12/23 (ИЛ 12/23) (устекинумаб). Любой из указанных препаратов может быть использован у бионаивных пациентов с БК в качестве первой линии терапии, однако на все ГИБП со временем отмечается вторичная потеря ответа. При потере ответа на ГИБП в первой линии терапии возникает вопрос о правильном выборе препарата второй и последующих линий, поскольку во второй линии ГИБП могут демонстрировать более низкую эффективность. Расширение арсенала ГИБП и данные реальной клинической практики позволяют сделать более правильный выбор следующего лекарственного препарата. Одним из ГИБП, имеющих высокую эффективность в первой линии терапии БК и сохраняющим эффективность в последующих линиях терапии, является устекинумаб – лекарственное средство на основе человеческих моноклональных антител к ИЛ 12/23. В работе представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность устекинумаба при осложненном течении БК у молодой пациентки с негативным прогнозом заболевания при потере ответа на три иФНО- $\alpha$ .

**Ключевые слова:** болезнь Крона, устекинумаб, ингибиторы фактора некроза опухолей, реальная клиническая практика, генно-инженерные биологические препараты

**Для цитирования:** Макаrchук П.А., Ломакина Е.Ю., Белоусова Е.А., Дуброва С.Э. Реальная клиническая практика лечения осложненной болезни Крона устекинумабом. Демонстрация клинического случая. *Медицинский совет.* 2022;16(7):116–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-116-122>.

**Конфликт интересов:** Макаrchук П.А., Ломакина Е.Ю., Дуброва С.Э. заявляют об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Белоусова проводит консультативную работу и читает лекции для компаний «Янссен», «Такеда», «Пфайзер», «ЮСБ», «Эббви».

## Real clinical practice of complicated Crohn's disease treatment with ustekinumab: clinical case presentation

**Pavel A. Makarchuk**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8053-8764>, pashka\_m79@mail.ru

**Ekaterina Yu. Lomakina**, <https://orcid.org/0000-0002-7703-8328>, Kate-den@yandex.ru

**Elena A. Belousova**, <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>, eabelous@yandex.ru

**Sofya E. Dubrova**, <https://orcid.org/0000-0001-8809-1629>, Dubrova.sofya@gmail.com

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

### Abstract

Crohn's disease (CD) is a severe immune-mediated disease with segmental transmural inflammation and ulcers in gastrointestinal tract most often in terminal ileum and colon. The disease is often associated with severe complications such as fistulas and strictures that require aggressive treatment or surgery. CD treatment remains the unresolved and one of the most serious problems in gastroenterology. Glucocorticosteroids (GCS) are the essential treatment options for many years but

unfortunately the frequency of steroid resistance and steroid dependence are constantly increasing. In the cases of steroid refractory CD treatment options include biologics of different classes: tumour necrosis factor alfa - inhibitors (iTNF- $\alpha$ ),  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin inhibitor (vedolizumab), IL-12/23 inhibitor (ustekinumab). Any of these drugs can be used in bio-naïve CD patients, however secondary loss of response was noted for all biologics over time.

In the cases of the first line treatment failure the problem of correct choice of the second and subsequent lines of biologics appears, since some biologics may show lower efficacy in the second line of treatment. Real clinical practice will allow us to make a more correct choice of next biologic. Ustekinumab, a human interleukin -12/23 monoclonal antibody is one of biologics that is highly effective in the first-line CD therapy and remains effective in the subsequent lines of treatment. We present a clinical case of complicated CD in young female with negative disease prognosis and loss of response to three iTNF- $\alpha$ . In this case the high efficacy of ustekinumab after multiple iTNF- $\alpha$  failure was demonstrated

**Keywords:** Crohn's disease, ustekinumab, TNF- $\alpha$  inhibitors, real clinical practice, biologics

**For citation:** Makarchuk P.A., Lomakina E.Yu., Belousova E.A., Dubrova S.E. Real clinical practice of complicated Crohn's disease treatment with ustekinumab: clinical case presentation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-116-122>.

**Конфликт интересов:** Makarchuk P.A., Lomakina E.Yu., Dubrova S.E. declare that there is no conflict of interest. E.A. Belousova holds consultative sessions and gives lectures for the following companies: Jansen, Takeda, Pfizer, USB, Abbvie.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона является тяжелым иммуноопосредованным заболеванием с сегментарным трансмуральным поражением желудочно-кишечного тракта, преимущественно подвздошной и толстой кишки, и развитием тяжелых кишечных осложнений [1–3]. Заболевание имеет прогрессирующее течение, требующее агрессивной терапии или хирургического лечения. Во всех странах отмечается рост заболеваемости БК, при этом большую часть среди заболевших (до 80%) составляют пациенты молодого трудоспособного возраста, пик дебюта заболевания приходится на возраст 20–40 лет, что определяет социальную значимость болезни [4]. Лечение БК остается пока одной из нерешенных и наиболее острых проблем гастроэнтерологии. Базисными средствами для лечения БК в течение многих лет остаются ГКС, однако отмечено постоянное увеличение доли больных со стероидорезистентными и стероидозависимыми формами заболевания, что, в свою очередь, затрудняет подбор терапии БК [3]. Также следует отметить, что ГКС не рекомендуются для повторных курсов лечения и не могут быть использованы для поддерживающей терапии БК [3, 5]. При неэффективности базисной терапии, развитии стероидозависимости или стероидорезистентности схемы лечения БК предусматривают применение ГИБП разных классов: ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- $\alpha$ ), ингибитора интегрин  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 (ведолизумаб), ингибитора интерлейкинов 12/23 (ИЛ 12/23) (устекинумаб). Любой из указанных препаратов может быть использован в качестве первой линии биологической терапии, т. е. у бионаивных пациентов с БК [3, 5–7]. Однако на все ГИБП со временем отмечается вторичная потеря ответа, что ставит вопрос о корректном выборе препаратов второй и последующих линий терапии, поскольку во второй линии ГИБП могут демонстрировать более низкую эффективность [8, 9]. Расширение арсенала ГИБП и данные реальной клинической практики позволяют сделать более правильный выбор следующего лекарственного препарата. Одним

из ГИБП, имеющим высокую эффективность в первой линии терапии БК и сохраняющим эффективность в последующих линиях лечения, является устекинумаб – препарат на основе моноклональных антител к ИЛ 12/23.

**Цель исследования** – продемонстрировать эффективность устекинумаба при тяжелом осложненном течении БК на примере реального клинического случая и обосновать возможности его применения после потери ответа на иФНО- $\alpha$ .

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Т., 2002 г. р. (19 лет), страдает БК в форме илеоколита с 13 лет. Наблюдалась в разных педиатрических клиниках г. Москвы. Проводилось лечение повторными курсами системных ГКС, в 2016 г. применялась комбинация ГКС с азатиоприном (АЗА). В связи с неэффективностью лечения в 2017 г. был назначен адалимумаб по стандартной схеме с клиническим эффектом. Однако клиническое улучшение было кратковременным и БК продолжала прогрессировать. В 2018 г. на фоне достигнутой клинической стабилизации появились симптомы динамической кишечной непроходимости, формирование свищей, абсцесса передней брюшной стенки. В сентябре 2018 г. была выполнена лапароскопическая илеоцекальная резекция с наложением илеоасцендоанастомоза бок в бок. В октябре 2018 г. было проведено вскрытие и дренирование абсцесса передней брюшной стенки. Пациентка получала антибактериальную терапию и ГКС. В связи с прогрессированием воспалительного процесса и потерей ответа на адалимумаб больная после операции была переведена на противорецидивную терапию инфликсимабом, который продолжала получать с умеренным клиническим эффектом до 2020 г. Обследование в этот период не проводилось (рис. 1).

В июне 2020 г. в возрасте 18 лет впервые поступила в отделение гастроэнтерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) с клинической

● **Рисунок 1.** Динамика заболевания, изменение терапии пациентки Т.  
 ● **Figure 1.** Changes in the disease course, modifying the therapy of the female patient T.



картиной тяжелого обострения БК: жидкий стул до 10 раз в сутки, боль в нижних отделах живота перед дефекацией, повышение температуры тела до 37,5–38,0 °С, потеря массы тела на 3 кг за месяц (рост 157 см, вес 38 кг, ИМТ 15,4) общая слабость. Данные илеоколоноскопии показали БК с преимущественным поражением зоны анастомоза и толстой кишки в фазе язв-трещин. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием было отмечено утолщение стенок кишки до 5–6 мм в зоне анастомоза и прилежащих отделах толстой кишки, накопление контраста всеми слоями кишечной стенки, обнаружены участки гиперваскуляризации и липоматоза. Сужения просвета кишки и объемных образований в брюшной полости не выявлено. По данным лабораторных исследований была обнаружена гипохромная анемия средней степени тяжести (гемоглобин – 82 г/л, сывороточное железо – 3,6 мкмоль/л, ферритин – 19 мкг/л) и признаки выраженной эндотоксемии: повышение С-реактивного белка (СРБ) до 47,6 г/л (9–10 норм), фибриногена – до 5,7 г/л, умеренный тромбоцитоз (табл.). Был поставлен диагноз: активная БК в форме илеоколита, свищевая форма, тяжелое течение, осложненное формированием свищей и абсцесса брюшной стенки (операция – илеоцекальная резекция с наложением илеоасцендоанастомоза бок в бок, дренирование абсцесса в 2018 г.), рецидив в зоне анастомоза. Гормонозависимость, потеря ответа на иФНО-α (адалимумаб, инфликсимаб). Хроническая анемия смешанного генеза (железодефицитная + анемия хронических заболеваний). Синдром эндотоксемии.

Поскольку была констатирована потеря ответа на инфликсимаб, обсуждался вопрос о переходе на ГИБП другого механизма действия – устекинумаб. К сожалению, быстрое назначение устекинумаба реализовать не удалось. В связи с высокой системной и эндоскопической активностью воспалительного процесса и необходимостью быстрого реагирования пациентке была назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 36 мг (из расчета 1 мг/кг по преднизолону) с постепенным снижением дозы до полной отмены и цертолизумаба пэголом

по стандартной схеме. Самочувствие больной улучшилось в течение 3–4 дней, пациентка была выписана в связи с пандемией COVID-19 и карантином в отделении. Было рекомендовано динамическое наблюдение в МОНИКИ.

После кратковременного клинического улучшения была повторно госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение МОНИКИ в феврале 2021 г. с жалобами на жидкий стул каждые 3–4 ч, периодически подъемы температуры до 38,0 иногда примесь алой крови, общую слабость, головокружение.

При илеоколоноскопии выявлены линейные язвенные дефекты в сигмовидной и прямой кишке и высокая активность воспаления, язвы-трещины в зоне анастомоза и прилежащей части ободочной кишки с сужением просвета.

Учитывая сохранение активности в зоне анастомоза, появление нового очага воспаления в сигмовидной и прямой кишке, отсутствие эффекта от трехкратной смены иФНО-α начиная с 2018 г. (адалимумаб – инфликсимаб – цертолизумаба пэгол), была выполнена колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки и илеостомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. В качестве противорецидивной терапии был рекомендован устекинумаб по стандартной схеме, однако получение препарата по системе ДЛО затянулось.

В течение 3,5 мес. больная чувствовала себя удовлетворительно, жалоб не предъявляла. В июне 2021 г. (через 3,5 мес. после операции) была госпитализирована в хирургический стационар по месту жительства с абдоминальной болью и повышением температуры. По данным УЗИ был выявлен абсцесс малого таза. Экстренно было выполнено дренирование и проведен курс антибактериальной терапии. Больная повторно была направлена в МОНИКИ в июле 2021 г.

МСКТ органов брюшной полости и малого таза в МОНИКИ (рис. 2А, Б) показало дополнительные отграниченные жидкостные структуры (абсцессы) в левой подвздошной области и в полости малого таза. В левой подвздошной области определялась дополнительная полость размерами 107 x 54 x 48 мм, граничащая с пере-

- **Таблица.** Динамика лабораторных показателей пациентки Т.
- **Table.** Changes in clinical and laboratory findings of the female patient T.

| Показатели                     | 2017 г. | 2018 г. | 2020 г.<br>МОНИКИ | Февраль<br>2021 г. | Июль<br>2021 г. | Декабрь<br>2021 г. | Референсные<br>значения |
|--------------------------------|---------|---------|-------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-------------------------|
| Гемоглобин, г/л                | 101     | 53      | 82,7              | 89                 | 78              | 129                | 117-160                 |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л | 375     | 460     | 503               | 401                | 521             | 250                | 150-400                 |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л  | 7,4     | 12,8    | 12,1              | 13,2               | 22,9            | 7,5                | 4,5-11                  |
| СОЭ, мм/ч                      | 28      | 34      | 34                | 42-15              | 76              | 8                  | 2-15                    |
| СРБ, г/л                       | 12      | 38      | 47,45             | 41-9,93            | 294             | 4,7                | 0,01-4,99               |
| Железо, мкмоль/л               | 9,8     | 5,2     | 3,9               | 1,9                | 2,2             | 11,5               | 6,6-28,3                |
| Фибриноген, г/л                | 4,2     | 5,1     | 5,74              | 3,93               | 6,05            | 4,35               | 2,8-4,7                 |
| Фекальный кальпротектин, мкг/г | 162     | 678     | 310               | 367                | 704             | 38                 | <50                     |

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

дней брюшной стенкой, петлями кишечника, маткой, которая распространялась кверху и достигала уровня илеостомы (заднее-левого ее контура), ниже илеостомы отмечался широкий свищевой ход в мягкие ткани передней брюшной стенки, достигающий кожи. Аналогичная структура была выявлена в дугласовом пространстве вдоль левого контура матки, кверху от мочевого пузыря, размерами до 83 x 63 x 63 мм. Более мелкое (до 26 x 17 мм) образование обнаружено вдоль верхне-левого контура матки. Не исключалась связь вышеописанных структур между собой.

Таким образом, несмотря на радикальное хирургическое вмешательство, было отмечено прогрессирование БК. Было выполнено вскрытие, санация, дренирование абсцессов брюшной полости и малого таза, резекция участка тонкой кишки со свищом, реилеостомия. Была инициирована терапия устекинумабом.

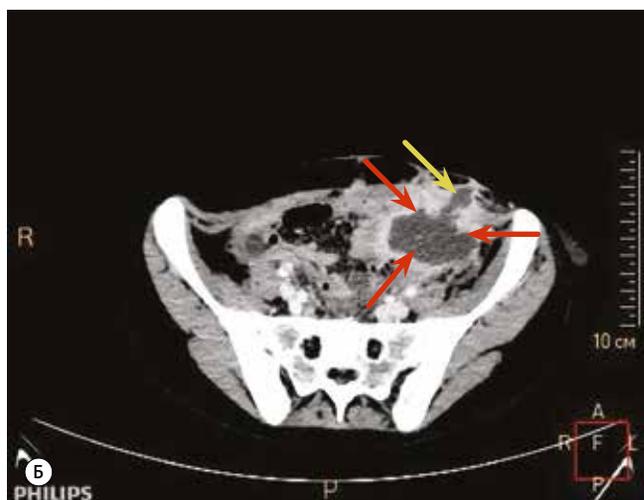
При МРТ органов брюшной полости и малого таза через 1 мес. (август 2021 г.) после операции и назначения устекинумаба между маткой и левым яичником был выяв-

лен жидкостный коллектор размером 35 мм. Между правым яичником и петлями кишки была выявлена маленькая жидкостная структура размерами 14 x 6 мм (рис. 3А). Никаких жалоб в это время больная не предъявляла. Лечение устекинумабом было продолжено в поддерживающем режиме: 90 мг 1 раз в 8 нед.

При контрольной МРТ в ноябре 2021 г., через 4,5 мес. после назначения устекинумаба, была отмечена положительная динамика: слева между маткой и яичником выявлено уменьшение жидкостного коллектора до 10 x 5 мм, справа между яичником и петлями кишки жидкостный коллектор не визуализировался (рис. 3Б).

По данным УЗИ тонкой кишки и дуплексного сканирования с цветным картированием признаков рецидива БК выше илеостомы не выявлено. При илеоскопии через стому дефектов слизистой оболочки не выявлено. Была обнаружена небольшая гиперемия слизистой оболочки. Жалоб больная не предъявляла. Лабораторные показатели в пределах нормы (табл.). Пациентка прибавила в весе. Стома функционировала нормально.

- **Рисунок 2.** МСКТ органов брюшной полости (А) и органов малого таза (Б) пациентки Т.
- **Figure 2.** MSCT of the female patient T.: A – abdominal CT scan, B – lesser pelvic CT scan



Красные стрелки – полостные образования, желтая стрелка – свищевой ход

● **Рисунок 3.** МРТ малого таза больной Т. от 18.08.2021 г. (А), от 30.11.2021 г. (Б)  
 ● **Figure 3.** Lesser pelvis MRI scan of the female patient T. dated August 18, 2021 (A), dated November 30, 2021 (B)



## ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного клинического наблюдения была демонстрация недостаточной эффективности переключения ГИБП в рамках одного класса иФНО- $\alpha$  при потере ответа на первый препарат (адалимуаб) при тяжелом осложненном течении БК и необходимость своевременного переключения на ГИБП с другим механизмом действия в подобной клинической ситуации. Была показана эффективность устекинумаба даже в качестве препарата 4-й линии после неудачного лечения тремя иФНО- $\alpha$  (инфликсимабом, адалимуабом, цертолизумаба пэголом) у пациентки с тяжелой свищевой БК после множественных операций.

Следует отметить, что заболевание началось в детском возрасте, а в педиатрической практике зарегистрированы только 2 препарата класса иФНО- $\alpha$  (адалимуаб, инфликсимаб), цертолизумаба пэгол и другие ГИБП (ведолизумаб и устекинумаб) для лечения БК у детей не зарегистрированы, поэтому смена адалимуаба на инфликсимаб была вынужденной. Если бы речь шла о взрослом пациенте, то после первой неудачи с адалимуабом и тяжелом осложненном течении БК, с нашей точки зрения, следовало бы сразу перейти на лечение устекинумабом. Определенной ошибкой в ведении пациентки было назначение третьего препарата того же класса (цертолизумаба пэгол) уже в возрасте 18 лет при наличии свищей и абсцессов, прогрессирующих на фоне лечения инфликсимабом, однако эта мера также была вынужденной. Вопрос о назначении устекинумаба обсуждался, но получить препарат быстро не удалось по «немедицинским причинам» и в связи с пандемией. Необходимо отметить, что у пациентки заранее можно было прогнозировать осложненное течение БК, т. к. у нее изначально было несколько факторов негативного прогноза: детский возраст начала болезни, необходимость назначения ГК в дебюте заболевания, пенетрирующий фенотип БК [3]. В подобном случае устекинумаб является единственным альтернативным вариантом лечения. У взрослого пациен-

та наличие дополнительных факторов плохого прогноза определило бы быстрый переход на устекинумаб после потери ответа на первый иФНО- $\alpha$ . К недостаткам ведения пациентки в данном случае следует отнести позднее начало лечения устекинумабом (по немедицинским причинам, не зависящим от рекомендации врачей).

Эффективность и безопасность устекинумаба при БК показана в различных клинических исследованиях. Так, в исследованиях UNITI-1 и UNITI-2 при применении поддерживающей терапии устекинумабом в дозе 90 мг каждые 8 или 12 нед. достигалась ремиссия, которая сохранялась к 44 нед. исследования у 66,7 и 56,4% пациентов соответственно по сравнению с 45,6% в группе плацебо [10–12]. В настоящее время нет четких критериев для выбора оптимальной последовательности ГИБП в первой и последующих линиях терапии БК. Согласно Российским рекомендациям по лечению БК все биологические препараты примерно одинаковы по эффективности, поэтому они с одинаковым успехом могут быть назначены в качестве терапии первой линии [3]. Аналогичное мнение изложено в европейских, британских и американских гайдлайнах: все имеющиеся в настоящее время ГИБП обладают, по-видимому, сопоставимой эффективностью в лечении воспалительной БК и имеют сходный профиль нежелательных явлений, поэтому выбор препарата зависит от его доступности, способа введения, предпочтений пациента и стоимости [5–7]. Британское общество гастроэнтерологов при выборе ГИБП рекомендует ориентироваться на способ введения, возможность мониторинга концентрации препарата при парентеральном введении, скорость ответа на индукционную терапию, потенциальную иммуногенность и потребность в комбинации с тиапуринами, безопасность, стабильность эффекта (долгосрочность терапии без потери ответа), стоимость терапии [6]. Исследование устекинумаба в рамках протокола IM-UNITI продемонстрировало достижение и сохранение ремиссии в течение трех лет у 43 и 38% пациентов средне-тяжелой и тяжелой БК, как бионаивных, так и не ответивших на терапию иФНО- $\alpha$  в поддерживающем

режиме каждые 8 или 12 нед. соответственно [12, 13]. Реальная практика подтвердила долгосрочную эффективность устекинумаба, что показал анализ национального испанского регистра ENEIDA (Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Definantes Genéticos y Ambientales) у пациентов с БК, получающих устекинумаб [14]. В этом исследовании 57 и 64% пациентов достигли ремиссии на 26-й и 52-й нед. соответственно. У больных, достигших ремиссии, нормализовался уровень фекального кальпротектина. Интересно отметить, что первичная неэффективность устекинумаба, изученная в исследовании Finuste, составила всего 9,7% [15].

Прямое сравнительное исследование устекинумаба и адалимумаба SEAVUE продемонстрировало сопоставимую эффективность препаратов по достижению конечных точек (клинической, эндоскопической, бесстероидной ремиссии) [16, 17]. При этом устекинумаб демонстрирует более высокий показатель «выживаемости терапии» по сравнению с адалимумабом [16]. Эти результаты подтверждают возможность использования устекинумаба в первой линии биологической терапии при БК, что возможно было бы целесообразно в случае, аналогичном нашему, но у взрослого пациента с факторами негативно прогноза.

Канадское исследование показало долгосрочное (как минимум, в течение одного года с последующим наблюдением до 3 лет) поддержание клинического, эндоскопического, радиологического ответа на фоне терапии устекинумабом у пациентов с БК. При этом стриктурирующий фенотип БК был ассоциирован с большим риском потери

ответа. При свищевом фенотипе риски потери ответа не были повышены [18].

Закономерно возникает вопрос о возможности назначения пациентке не устекинумаба, а ведолизумаба после потери ответа на иФНО-альфа (ингибитор интегрина  $\alpha 4\beta 7$ ). Мы полагаем, что это было бы нецелесообразно. Безусловно, ведолизумаб может быть использован у больных БК в первой линии ГИБП [3, 5–7, 19], однако его эффективность во второй линии после потери ответа на иФНО- $\alpha$  (тем более, после трех иФНО- $\alpha$ ) значимо ниже, чем у бионаивных пациентов [19]. В Израиле реальная практика показала, что у пациентов БК с неэффективностью иФНО, устекинумаб позволяет достичь более высоких показателей бесстероидной ремиссии и выживаемости терапии по сравнению с ведолизумабом [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай свидетельствует о возможности успешного применения устекинумаба в качестве препарата второй и последующих линий биологической терапии при потере ответа на другие ГИБП. На настоящий момент место каждого конкретного ГИБП в линейке терапии БК точно не определено, что связано с ограниченными знаниями о патогенезе заболевания и с недостатком прямых сравнительных исследований препаратов с разным механизмом действия.

Поступила / Received 04.04.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 18.04.2022  
Принята в печать / Accepted 19.04.2022

## Список литературы / References

- Huber S. (ed.) *New insights into inflammatory bowel disease*. IntTech; 2016. 264 p. Available at: <https://www.intechopen.com/books/5204>.
- M'Koma A.E. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33–47. <https://doi.org/10.4137/CGast.S12731>.
- Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Багненко С.Ф., Бакулин И.Г., Барышева О.Ю. и др. *Болезнь Крона: клинические рекомендации*. М.; 2022. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1).
- Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Achkasov S.I., Bagnenko S.F., Bakulin I.G., Barysheva O.Yu. et al. *Crohn's disease: clinical guidelines*. Moscow; 2022. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1).
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуyskih Е.Ю. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
- Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., Alexeenko S.A., Baranovsky A.Y., Valuysskih E.Y. et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
- Torres J., Bonovas S., Doherty G., Kucharzik T., Gisbert J.P., Raine P. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.
- Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T., Hendy P.A., Smith P.J., Limdi J.K. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1–s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
- Feuerstein J.D., Ho E.Y., Schmidt E., Singh H., Falck-Ytter Y., Sultan S. et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2496–2508. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.022>.
- Ben-Horin S., Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):987–995. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366636/>.
- Халиф И.Л., Шапина М.В. Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013;2(3):17–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21103196>.
- Khalif I.L., Shapina M.V. Biological (anti-cytokine) therapy of Crohn's disease: the effectiveness and the loss of response. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2013;2(3):17–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21103196>.
- Sandborn W.J., Rutgeerts P., Gasink C., Jacobstein D., Zou B., Johans J. et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(1):65–77. <https://doi.org/10.1111/apt.14794>.
- Rutgeerts P., Gasink C., Chan D., Lang Y., Pollack P., Colombel J.-F. et al. Efficacy of ustekinumab for inducing endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1045–1058. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.035>.
- Hanauer S.B., Sandborn W.J., Feagan B.G., Gasink C., Jacobstein D., Zou B. et al. IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):23–32. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz110>.
- Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C., Jacobstein D., Lang Y., Friedman J.R. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–1960. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>.
- Iborra M., Beltrán B., Fernández-Clotet A., Iglesias-Flores E., Navarro P., Rivero M. et al. Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(6):1017–1030. <https://doi.org/10.1111/apt.15958>.
- Af Björkstén C.-G., Illus T., Hallinen T., Soini E., Eberl A., Hakala K. et al. Objectively assessed disease activity and drug persistence during ustekinumab treatment in a nationwide real-world Crohn's disease cohort.

- European J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(12):1507–1513. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001831>.
16. Irving P.M., Sands B.E., Hoops T., IZanec J.L., Gao L.L., Gasink C. et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe Crohn's disease: the SEAVUE study. *J Chron's Colits.* 2021;15(1 Suppl):21–23. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab075.001>.
  17. Allez M., Lewis J.D., Hanauer S.B., Danese S., Irving P.M., Gasink C. et al. Impact of moderate-to-severe endoscopic disease criteria on endoscopic response, endoscopic remission, and deep remission in patients receiving ustekinumab or adalimumab in the SEAVUE study. *J Chron's Colits.* 2022;16(Suppl\_1):i3792–i380. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.504>.
  18. Ma C., Fedorak R.N., Kaplan G.G., Dieleman L.A., Devlin S.M., Stern N. et al. Long-term Maintenance of Clinical, Endoscopic, and Radiographic Response to Ustekinumab in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Real-world Experience from a Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(5):833–839. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001074>.
  19. Dulai P.S., Singh S., Jiang X., Peerani F., Narula N., Chaudrey K. et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1147–1155. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.236>.
  20. Shitrit A.B.-G., Ben-Ya'acov A., Siterman M., Waterman M., Hirsh A., Schwartz D. et al. Safety and effectiveness of ustekinumab for induction of remission in patients with Crohn's disease: A multicenter Israeli study. *United European Gastroenterology J.* 2020;8(4):418–424. <https://doi.org/10.1177/2050640620902956>.

### Информация об авторах:

**Макарчук Павел Александрович**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; pashka\_m79@mail.ru  
**Ломакина Екатерина Юрьевна**, научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; Kate-den@yandex.ru  
**Белюсова Елена Александровна**, д.м.н., профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; eabelous@yandex.ru  
**Дуброва Софья Эриковна**, к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; Dubrova.sofya@gmail.com

### Information about the authors:

**Pavel A. Makarchuk**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; pashka\_m79@mail.ru  
**Ekaterina Yu. Lomakina**, Researcher, Department of Gastroenterology and Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Kate-den@yandex.ru  
**Elena A. Belousova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; eabelous@yandex.ru  
**Sofya E. Dubrova**, Cand. Sci. (Med.), Radiologist of the X-ray Department, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Dubrova.sofya@gmail.com

## Инновационные технологии в лечении синдрома короткой кишки

Л.Н. Костюченко<sup>1✉</sup>, aprilbird2@ya.ru, А.В. Леонтьев<sup>1</sup>, М.В. Костюченко<sup>2</sup>, А.Э. Лычкова<sup>1</sup>, Т.А. Васина<sup>3</sup>, М.Н. Пузин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 107045, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, стр. 21

<sup>4</sup> Медицинский стоматологический институт; 127253, Россия, Москва, Псковская ул., д. 9, корп. 1

### Резюме

**Введение.** В последние годы появилось много новых технологий ведения пациентов с синдромом короткой кишки (SBS – short bowel syndrom), в т. ч. с SBS-IF (short bowel syndrom with intestinal failor). Внедряемые хирургические техники направлены на: замедление продвижения кишечного содержимого (антиперистальтические вставки, создание искусственных клапанов в тонкой кишке, петель или карманов из тонкой кишки и др.); хирургическое удлинение тонкой кишки (наиболее распространены STEP, методика по Bianchy); трансплантацию кишечника. В то же время при укорочении кишки до 1,5–2 м адаптивные перестройки еще в состоянии обеспечить хотя и угнетенные, но частично сохраненные процессы всасывания (в 80% случаев поверхность кишки оказывается достаточной для медленного транспорта нутриентов из кишки в кровь). Поэтому актуально повысить эффективность адаптивных перестроек любым показанным консервативным способом.

**Цель.** Оценить роль гормональной стимуляции адаптивных перестроек в остаточной культе кишки.

**Материалы и методы.** Параметры известного алиментационно-волемического диагноза (АВД), оценка адаптивных перестроек в желудочно-кишечном тракте (проводили, определяя цитруллин и глюкагоноподобный пептид 2 – GLP-2, а также морфологическим методом). Для стимуляции регуляции адаптивных процессов использовали в программе нутриционной поддержки препарат глюкагонопептидного гормона GLP-2 (тедуглутид).

**Результаты.** Показано, что длина кишечной культуры до 1,5–2 м позволяет обеспечить пищеварительно-транспортные процессы за счет адаптивных перестроек эпителия кишечника. При суперкороткой кишке целесообразно выбирать хирургические методы коррекции.

**Выводы.** Для консервативной коррекции адаптивных процессов в кишечнике целесообразно применять препарат гормона GLP-2, в частности тедуглутид.

**Ключевые слова:** адаптация, консервативная коррекция, глюкагоноподобный пептид 2, синдром короткой кишки, тедуглутид

**Для цитирования:** Костюченко Л.Н., Леонтьев А.В., Костюченко М.В., Лычкова А.Э., Васина Т.А., Пузин М.Н.

Инновационные технологии в лечении синдрома короткой кишки. *Медицинский совет.* 2022;16(7):124–130.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-124-130>.

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

## Innovative technologies in the treatment of short bowel syndrome

Ludmila N. Kostyuchenko<sup>1✉</sup>, aprilbird2@ya.ru, Alexander V. Leontiev<sup>1</sup>, Marina V. Kostyuchenko<sup>2</sup>, Alla E. Lychkova<sup>1</sup>, Tatyana A. Vasina<sup>3</sup>, Mikhail N. Puzin<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky; 3, Bldg. 21, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

<sup>4</sup> Medical Stomatological Institute; 9, Bldg. 1, Pskovskaya St., 127253, Russia

### Abstract

**Introduction.** In recent years, many new technologies for the management of patients with short bowel syndrom (SBS), including SBS-IF (short bowel syndrom with intestinal failor), have appeared. The implemented surgical techniques are aimed at slowing down the progress of intestinal contents (antiperistaltic inserts, the creation of artificial valves in the small intestine, loops or pockets from the small intestine, etc.); surgical elongation of the small intestine (the most common STEP, Bianchy technique); intestinal transplantation. At the same time, when the intestine is shortened to 1.5–2.0 m, the adaptive rearrangements are still able to provide (albeit suppressed), but partially preserved absorption processes (in 80% of cases, the surface of the intestine is sufficient for slow transport of nutrients from the intestine to the blood). Therefore, it is important to increase the efficiency of adaptive rearrangements in any conservative way shown.

**Aim.** To evaluate the role of hormonal stimulation of adaptive rearrangements in the residual bowel stump.

**Materials and methods.** Parameters of the well-known alimentary-volemic diagnosis, assessment of adaptive changes in the gastrointestinal tract (performed by determining citruline and GLP-2, as well as by morphological method). To stimulate the regulation of adaptive processes, a hormone preparation GLP-2 (teduglutide) was used in the nutritional support program.

**Results.** It was shown that the length of the intestinal stump up to 1.5–2.0 m allows for digestive and transport processes due to adaptive rearrangements of the intestinal epithelium. With a super-short intestine, it is advisable to choose surgical methods of correction.

**Conclusion.** For conservative correction of adaptive processes in the intestine, it is advisable to use a GLP-2 hormone preparation, in particular, teduglutide.

**Keywords:** adaptation, conservative correction, glucagon-like peptide-2, short bowel syndrome, teduglutide

**For citation:** Kostyuchenko L.N., Leontiev A.V., Kostyuchenko M.V., Lychkova A.E., Vasina T.A., Puzin M.N. Innovative technologies in the treatment of short bowel syndrome. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(7):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-124-130>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Анализируя данные о синдроме короткой кишки (СКК) в мире, можно говорить о том, что, например, в Великобритании частота СКК составляет 2 случая на 1 млн жителей, при этом регистрируется 50 новых случаев в год, из них 50% составляют дети. В Испании СКК встречается с частотой 1,8 на 1 млн человек, в Германии – 2–3 на 100 тыс. [1]. С ростом онкологической патологии в мире увеличивается и количество пациентов с резецированным кишечником. Так, раковая опухоль на фоне язвенного колита приводит к операциям с укорочением кишки в 1–10% случаев, при тотальном язвенном колите – в 17–19%. Необходимость в резекции кишечника через 5 лет существования болезни Крона составляет 40% случаев, через 10 лет – 70%, через 20 лет – почти 90%. Известно также, что диффузный семейный полипоз, вероятность трансформации которого составляет 100%, подлежит обязательному оперативному лечению, и зачастую это обширные тонко-толстокишечные резекции. В Европе распространенность СКК составляет приблизительно 1,4 случая на 1 млн (0,4–1,1 на 1 млн в Польше; 3,4 на 1 млн в Дании), в США таких пациентов около 30 на 1 млн. Расчетная распространенность использования ДПП на миллион жителей в Испании – 5,1, в Великобритании – 3,7, во Франции – 3,0, в Нидерландах – 3,7, в Дании – 3,4, в Бельгии – 3,0 [2]. Истинная распространенность последствий обширных резекций в РФ не известна, поскольку пока не существует единого национального регистра учета данной группы пациентов и возникающих у них нутриционно-метаболических нарушений [3].

При объеме резекции 20–50% кишки работают адаптивные механизмы, позволяющие обеспечить в ней компенсаторные процессы. При обширных резекциях более 60% тощей кишки, после которых возникает культя вплоть до суперкороткой, можно рассчитывать лишь на приспособительные перестройки, которые повышают в определенной степени функциональные возможности органа (хотя и частично утраченного). В.В. Серов и М.А. Пальцев, например, считали, что «анализ приспособления и компенсации... показал, что эти категории разные...» [4]. В любом случае восстановление (улучшение) функций желудочно-кишечного тракта после обширных

резекций кишечника зависит от его адаптивных возможностей. Как известно, выделяют SBS и SBS-IF. Стимуляция приспособительных реакций кишечника при SBS-IF особенно важна. Поэтому новые технологии в направлении повышения энтеральной адаптации – актуальная проблема современности.

**Цель работы** – оценить роль гормональной стимуляции адаптивных перестроек в остаточной культуре кишки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты, перенесшие обширные резекции кишечника (14 – по поводу тромбоза брыжеечных сосудов, 38 – по поводу онкопатологии T3–T4: у 7 пациентов выполнена проксимальная резекция с D2, у 31 пациента – дистальная резекция тонкой кишки с D2-диссекцией, 2 пациента перенесли обширную резекцию по поводу автотравмы). Оценивали традиционные параметры гомеостаза общепринятыми методиками, нутриционный статус – с помощью известного алиментационно-волемического диагноза (АВД), а адаптивные перестройки в остаточной культуре кишки и в желудке – микроскопически и с помощью биохимических маркеров (концентраций цитрулина, глюкагонопептидного гормона GLP-2 в сыворотке крови). Статистическая обработка выполнена программой Statistica 10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что после резекции различного объема кишки происходят существенные изменения в параметрах метаболизма (*табл. 1*).

Таким образом, при изучении результатов метаболического мониторинга после обширных резекций кишечника выявлено, что даже на фоне нутритивной коррекции (нутритивными составами с частично расщепленными нутриентами – пептаменом, пептисорбом, нутрихимом и др. с постепенным переходом на диетическое питание) у пациентов с обширной резекцией более 2 м возникают не только диспептические проявления различной степени выраженности, но и глубокие метаболические нарушения (водно-электролитные, витаминные, иммунологические сдвиги, гормональные, белково-энергетические). Одно-

● **Таблица 1.** Клинико-лабораторные параметры у больных с различным объемом резекции тонкой кишки  
 ● **Table 1.** Clinical and laboratory parameters in patients with resection of different amounts of small bowel

| Показатели                                   | Норма             | Резекция кишечника                         |                      |  |                        |
|--|-------------------|--|----------------------|--|------------------------|
|  |                   | культя кишки более 2 м тон. кишки (n = 66) |                      | Культя кишки менее 2 м тон. кишки (n = 26) |                        |
|  |                   | менее 2 лет (n = 22)                       | более 2 лет (n = 44) | менее 2 лет (n = 20)                       | более 2 лет (n = 6)    |
| Общий белок, г/л                             | 66,0–87,0         | 71,5 ± 1,3                                 | 70,2 ± 1,3           | 63,3 ± 2,9                                 | 62,9 ± 3,9             |
| Глюкоза, ммоль/л                             | 4,1–5,9           | 5,2 ± 0,8                                  | 5,2 ± 0,7            | 5,3 ± 0,3                                  | 4,7 ± 0,3              |
| Билирубин, мкмоль/л                          | 3,4–21,0          | 16,1 ± 1,9                                 | 17,6 ± 1,7           | 16,7 ± 2,1                                 | 19,2 ± 5,0             |
| АСТ, Е/л                                     | 5,0–31,0          | 44,5 ± 6,7                                 | 27,9 ± 2,6           | 36,4 ± 4,2                                 | 46,2 ± 7,0             |
| АЛТ, Е/л                                     | 5,0–34,0          | 39,5 ± 8,5                                 | 26,0 ± 2,9           | 12,9 ± 6,5                                 | 40,3 ± 8,1             |
| ЩФ, Е/л                                      | 30,0–120,0        | 129,3 ± 17,7                               | 86,0 ± 9,5           | 120,7 ± 10,2                               | 194,5 ± 69,3           |
| ГТПП, Е/л                                    | 7,0–24,0          | 70,6 ± 27,6                                | 57,1 ± 10,6          | 41,1 ± 4,2                                 | 41,1 ± 13,0            |
| Амилаза крови, ЕД/л                          | 28,0–100,0        | 86,3 ± 13,2                                | 78,0 ± 1,5           | 77,7 ± 15,4                                | 114,5 ± 35,9           |
| Трипсин, мг/л                                | 25,0 ± 5,3        | 18,0 ± 1,1                                 | 20 ± 0,9             | 13,4 ± 0,7                                 | 14,0 ± 0,6             |
| Холестерин, ммоль/л                          | 1,4–5,2           | 4,0 ± 0,3                                  | 4,4 ± 0,2            | 3,2 ± 0,2                                  | 4,0 ± 0,6              |
| Натрий, ммоль/л                              | 136,0–146,0       | 140,9 ± 0,7                                | 140,8 ± 0,6          | 140 ± 1,1                                  | 139,8 ± 0,6            |
| Калий, ммоль/л                               | 3,5–5,1           | 4,2 ± 0,1                                  | 4,3 ± 0,09           | 3,74 ± 0,2                                 | 3,97 ± 0,2             |
| Кальций, ммоль/л                             | 2,2–2,7           | 2,4 ± 0,06                                 | 2,4 ± 0,03           | 2,18 ± 0,1                                 | 2,17 ± 0,1             |
| Железо, мкмоль/л                             | 10,7–32,2         | 14,0 ± 1,7                                 | 17,3 ± 1,6           | 10,9 ± 1,6                                 | 12,7 ± 3,1             |
| Хлор, ммоль/л                                | 98,0–106,0        | 104,7 ± 1,2                                | 105,9 ± 0,8          | 102,4 ± 3,3                                | 109,2 ± 1,0            |
| Креатинин, мкмоль/л                          | 58,0–96,0         | 76,2 ± 3,1                                 | 90,9 ± 8,1           | 93,0 ± 9,0                                 | 75,1 ± 2,7             |
| Мочевина, ммоль/л                            |                   | 4,8 ± 0,5                                  | 4,2 ± 0,2            | 4,8 ± 0,6                                  | 5,3 ± 0,9              |
| Магний, ммоль/л                              | 0,82 ± 0,21       | 0,11 ± 0,01                                | 0,12 ± 0,21          | 0  | 0                      |
| <b>Общеклинические показатели</b>            |                   |  |                      |  |                        |
| Гемоглобин, г/л                              | 12,0–16,0         | 12,4 ± 4,1                                 | 12,3 ± 5,7           | 12,1 ± 0,3                                 | 10,2 ± 6,9             |
| Эритроциты, 10 <sup>6</sup> /мм <sup>3</sup> | 3,9–4,7           | 3,9 ± 0,2                                  | 4,2 ± 0,2            | 4,1 ± 0,1                                  | 3,2 ± 0,4 <sup>^</sup> |
| Гематокрит, %                                | 35,0–47,0         | 37,8 ± 1,5                                 | 38,2 ± 1,9           | 35,4 ± 1,7                                 | 31,8 ± 1,7             |
| Лейкоциты, 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>  | 4,0–9,0           | 5,8 ± 0,4                                  | 6,3 ± 0,3            | 7,6 ± 1,1                                  | 5,3 ± 0,9              |
| <b>Адаптивная функция кишечника</b>          |                   |  |                      |  |                        |
| Цитруллин, мкмоль/л                          | 34 ± 1,3          | 27,8 ± 0,9                                 | 28,9 ± 0,8           | 14,1 ± 1,4                                 | 14,4 ± 1,05            |
| GLP-2, пг/мл                                 | 2,8 ± 0,5         | ±  | ±                    | 1,6 ±                                      | ±                      |
| Лактаза                                      | 53,16 ± 16,3      | 42,8 ± 18,5                                | 43,9 ± 11,2          | 22,8 ± 12,3                                | 28,9 ± 14,5            |
| Мальтаза, нг глюкозы/мг ткани в мин.         | 825,3 ± 239,3     | 768,4 ± 127,2                              | 790,5 ± 237,9        | 323,1 ± 117,3                              | 331,9 ± 109,9          |
| Сахараза, нг глюкозы/мг ткани в мин.         | 180,2 ± 63,1      | 178,4 ± 56,2                               | 175,6 ± 44,8         | 57,2 ± 34,7                                | 58,1 ± 12,3            |
| Моноглицеридлипаза, ЕД/мг                    | 17 до ≥ 40 ЕД FIP | 13–14 ± 1,6                                | 14–14,3 ± 1,9        | 1–3 ± 1,1                                  | 2,4 ± 1,0              |
| Стеаторея                                    | нет               | +  | ±                    | +  | +                      |

● **Таблица 2.** Адаптивные процессы в тонкой кишке при SBS  
 ● **Table 2.** Adaptive processes of the small bowel in SBS

| Структурные изменения   | Функциональная адаптация   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение диаметра кишки</li> <li>• Повышение высоты ворсинок</li> <li>• Увеличение глубины крипт</li> <li>• Клеточная пролиферация</li> <li>• Ускорение ритма обновления кишечного эпителия</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение транспорта воды</li> <li>• Рост транспорта электролитов</li> <li>• Повышение транспорта нутриентов</li> <li>• Повышение активности интестинальных энзимов на единицу поверхности тонкой кишки</li> <li>• Сдвиги в метаболизме кишечника как органа пищеварительной системы</li> </ul> |

временно с нарушениями пищеварительно-транспортной функции кишечника выявлены попытки кишечной культуры адаптироваться к новым анатомо-функциональным условиям. Показано, что после резекции тонкой кишки в оставшихся отделах кишечника выявляются структурные и функциональные перестройки (табл. 2). Это совпадает с мнением других исследователей [5].

На микроскопическом уровне кишечник утолщается, происходит увеличение высоты ворсинок и глубины крипт приблизительно на 30%. На ультраструктурном уровне увеличивается площадь микроворсинок примерно на 20%. Таким образом, при синдроме короткой кишки (СКК) присутствует гиперплазия с истинным увеличением числа энтероцитов на 1 см длины кишки.

Тем не менее при массивной резекции (как правило, более 2 м) компенсаторных механизмов, несомненно, оказывается недостаточно, что вызывает энтеральную недостаточность в связи с убылью всасывающей поверхности кишки. При этом возникновение энтеральной недостаточности зависит от следующих факторов: 1) протяженности и локализации резекции, 2) сохранения илеоцекальной заслонки, 3) степени адаптивных изменений оставшейся тонкой кишки, 4) состояния печени и поджелудочной железы (показатели АСТ/АЛТ, альфа-амилазы, ГГТП, трипсина в табл. 1). Как видно из табл. 1, развивается ферментная недостаточность (развивается лактазная недостаточность, мальтазная и инвертазная, моноглицеридлипазная, а вслед за нею – нарушение переваривания и последующего всасывания, в т. ч. недостаточность переваривания белка). По-видимому, определенную роль в механизме развития энтеральной недостаточности играет также снижение стимуляции функций поджелудочной железы секретинном и панкреозиминном/холецистокинином, синтез которых в кишечнике вследствие обширной его резекции также весьма значительно снижается [6, 7].

Спустя некоторое время активность карбогидраз кишки несколько возрастает (табл. 1), а у пациентов с резекцией менее 2 м может стать даже достаточной для усвоения углеводов. У пациентов с резекцией кишки до 2 м подрастает и цитруллин. Поскольку цитруллин является аминокислотой, которая не поступает в организм ни энтерально, ни при парентеральном питании, а синтезируется только в кишечнике, уровень цитрулина (при постоянном характере питания) отражает количество энтероцитов [8, 9].

Видно, что положительная динамика белка плазмы у пациента наблюдалась при уровне цитрулина 27–28 мкмоль/л, и у пациента были велики шансы на достаточное развитие адаптивных процессов для восстановления пищеварительно-транспортных процессов в кишечнике. При ультракороткой тонкокишечной культуре (цитруллин менее 13–14 мкмоль/л) прогноз консервативной реабилитации неблагоприятен (т. к. отмечались рефрактерные нарушения гомеостаза). Аналогично при ультракороткой культуре полная толерантность к энтеральному питанию достигалась при уровне GLP-2 > 15–16 мкмоль/л, определяемым после приема пищи. До этих цифр GLP-2 не в состоянии влиять на восстановление энтеро-

цита. В подобных ситуациях прибегают к стимуляции приспособительных процессов [10]. Например, дополнительно вводят тедуглутид (препарат GLP-2), который является гормоном, связывающим рост тканей кишечника и обмен веществ с потреблением нутриентов и обеспечивающим некоторую интестинальную реабилитацию [11–14]. При этом глюкагоноподобным пептидом 2 стимулируется пролиферация клеток кишечных крипт и всасывание в тонком кишечнике. Таким образом, консервативная интестинальная реабилитация – современный взгляд на расширение возможностей метаболической коррекции при СКК, а применение тедуглутида – один из путей ее стимуляции [15, 16]. Еще один тест на возникновение адаптивных процессов – отслеживание толерантности к энтеральному питанию, рассчитываемой как отношение процента калорий, поступающих энтеральным путем, к общему числу калорий. При ультракороткой кишке ни в раннем, ни в отдаленном периоде толерантность не возросла более чем на 1–2%. Прогностически развивающейся адаптацией, как известно, считается прирост толерантности более чем на 10%.

При динамическом наблюдении за развитием метаболических перестроек обращает на себя внимание то, что вначале активно работают нормальные физиологические реакции, затем включаются реакции, сопровождающие процессы напряжения процессов адаптации, которые требуют значительных энергетических затрат. Это приводит к формированию специальной функциональной системы адаптации, обеспечивающей конкретную деятельность (пищеварительно-транспортную, в т. ч. и функцию усвоения нутриентов тканями организма). Когда функциональная нагрузка на остаточную культуру превышает уровень, предельно допустимый в данных условиях регулирования, происходит срыв адаптации. Известно, что в стадии напряжения в коре головного мозга преобладают процессы возбуждения, увеличиваются производство гормонов коры надпочечников, показатели регуляторных систем организма и уровень основного обмена [17, 18]. В работе желез внутренней секреции преобладает продукция глюкокортикоидов и катехоламинов, которые играют ведущую роль в адаптационных сдвигах углеводного обмена, а также повышают активность липазы жировой ткани. Рост жиромобилизующего эффекта определяет следующий этап метаболической фазы приспособительных изменений – фазы усиления жирового обмена и возможной стабилизации (стремление к адаптированности). Этап метаболической фазы приспособительных изменений определяет показания к назначению в структуре нутриционной поддержки препарата тедуглутид.

В то же время при ультракороткой кишке выявленных адаптивных перестроек оказывается недостаточно для пищеварительно-транспортных процессов, позволяющих обеспечить даже частичную реабилитацию пациентов консервативным путем. В таких случаях рекомендуют применять хирургическую реабилитацию. Основная цель хирургического нетрансплантационного лечения – увеличение времени контакта питательных веществ и слизистой оболочки кишечника, что достигается замедлением

времени транзита пищи по кишечнику либо удлинением кишки. Как правило, под прикрытием продолжающейся нутриционной поддержки оперативным путем создают антиперистальтические или развернутые сегменты тонкой кишки, интерпозицию участка толстой кишки между участками тонкой кишки, искусственные клапаны в тонкой кишке, петли или карманы из тонкой кишки [19, 20]. Однако в последнее время наиболее востребованы методы удлинения кишечника, в частности метод продольного кишечного удлинения и сшивания (*longitudinal Intestinal lengthening and tailoring* – LILT, или метод Bianchi) и серийная поперечная энтеропластика<sup>1</sup> (*serial transverse enteroplasty* – STEP, или метод Ким с соавт.) [21]. В то же время удлинение кишечника имеет некоторые ограничения: 1) применимы только на предварительно расширенном тонком кишечнике [22], 2) возможно их использовать только у пациентов с отсутствием печеночной недостаточности [23, 24].

Все перечисленные методы требуют в послеоперационном периоде парентеральной коррекции с постепенным включением энтерального компонента алиментации. Схемы нутриционной коррекции после оперативного удлинения кишечника опираются на принципы, определенные для синдрома угнетенного кишечника и приведенные выше (постепенное начало алиментации: от парентерального компонента к частично расщепленным составам и только после адаптации – к сбалансированным средам и, наконец, – к естественному питанию). При этом расчет применяемых объема и соотношения белков, липидов, углеводов и электролитов определяется в каждом конкретном случае индивидуально по известным тестам усвоения.

Еще одним способом хирургического лечения СКК является трансплантация кишечника, которая показана в тех случаях, когда прогнозируется, что кишечная недостаточность стандартными методами неизлечима, а проведение длительного ПП невозможно или связано с развитием осложнений, опасных для жизни [25, 26].

Последние крупные исследования показывают, что распространенность нутриционной недостаточности в трансплантологии (ТР) очень высока (до 50% и более) [27]. По данным М.Ш. Хубутии и др. [28], пациенты после трансплантации органа (ов) не отличаются от больных общехирургического профиля: 1) не отличаются по потребностям в субстратах и их утилизации – 1,5–2,0 г/кг массы тела белка и 35–40 ккал/кг/сут; 2) у всех пациентов с риском недостаточности питания (НП) на всех этапах трансплантации необходимы оценка статуса питания (по АВД) и разработка плана питательной поддержки; 3) парентеральное питание (ПП) показано при невозможности или недостаточности энтерального питания (ЭП) для покрытия потребностей в субстратах; 4) в раннем периоде после трансплантации рекомендован контроль уровня в крови глюкозы (6–10 ммоль/л); 5) для профилактики ассоциированных с ПП осложнений

со стороны печени при длительном ПП без метаболических осложнений рекомендовано использовать не более 1 г/кг/сут внутривенно липидной эмульсии на основе сои; омега-3 и омега-6 являются предпочтительными субстратами сравнительно с омега-9 жирными кислотами для ферментов, регулирующих метаболизм жирных кислот; 6) до настоящего времени нет достаточной доказательной базы для дополнительного введения всем пациентам иммунных субстратов, в т. ч. глутамина; 7) рекомендованный остаточный объем желудка для проведения ЭП – 250–500 мл; 8) дополнительное ночное ЭП способствует эффективному накоплению азота; 9) при выраженной НП после трансплантации возможно развитие рефидинг-синдрома; 10) рекомендована коррекция дефицита витаминов и микроэлементов до и после трансплантации; 11) при метаболических осложнениях показаны специализированные смеси; 12) на фоне иммуносупрессии часто возникает гипергликемия, возможны развитие сахарного диабета, артериальной гипертензии и дислипидемии.

*Особенности ЭП и ПП после трансплантации тонкой кишки:*

1) основная цель – преодоление толерантности к ЭП;  
2) оптимальны сочетанные ПП и ЭП на фоне регидратационной терапии и препаратов, влияющих на секрецию и моторику тонкой кишки;

3) ПП продолжается до адаптации к полному ЭП и естественному пероральному питанию – часто в течение 4–5 нед. и более;

4) разработанная к настоящему моменту схема ЭП рекомендует три этапа: а) раннее ЭП малыми дозами (250–500 мл) специализированной смесью (с включением глутамина, антиоксидантов, трибутирина), б) с 5-х сут. используется полуэлементная смесь с постепенным увеличением объема, в) далее – полимерные смеси и диета. При этом ЭП поступает через зонд, проведенный во время операции в трансплантат. Описанные нами ранее нарушение метаболизма в лизосомах, характерное для онкопатологии, а также растущее содержание общей и внеклеточной воды в комплексе, по-видимому, могут быть использованы и в данном случае как ранние маркеры негативного нутриционного прогноза [29].

Кроме того, следует отметить, что ученые в настоящее время вплотную приблизились к созданию подходов, основанных на комбинации генной терапии и фармакологической регуляции дифференцировки, которые можно использовать для активации обновления и регенерации ткани после повреждения. Изучение регуляции регенеративных процессов, сколь ни сложным может показаться этот предмет, все чаще дает прорывные результаты. В XXI в. за неполные 20 лет удалось добиться регенерации сердца и частей конечности у млекопитающих, установить закономерности, описывающие падение способности к репаративной регенерации после рождения. Перспективными являются исследования регуляторных возможностей стволовых клеток в плане регенерации и адаптации. Однако это требует еще долгого изучения.

Метаболические адаптации, связанные с хирургической утратой большей части кишечника, изучены мало.

<sup>1</sup> Аверьянова Ю.В. Особенности лечения детей с внепеченочной портальной гипертензией и неудовлетворительными результатами ранее проведенных хирургических коррекций: автореф. дисс. ... к-та мед. наук. 2006. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/osobennosti-lecheniya-detei-s-vnepеченочnoi-portalnoi-gipertenziei-i-neudovletvoritelnyimi->

В физиологическом отношении адаптация является системным ответом организма, направленным на минимизацию физиологической цены. Это динамический процесс, основанный на формировании новой программы реагирования, в то время как сам процесс перестройки и приспособления, его физиологические механизмы и динамика коррелируют с соотношением и состоянием внутренних и внешних условий деятельности организма. Процесс адаптации организма к воздействию факторов обширной резекции кишечника имеет фазный характер: этап срочной и этап долговременной (хронической) адаптации. Этап срочной адаптации начинается сразу после резекции и изменения анатомических соотношений отделов кишечника и характеризуется преимущественно изменением энергетического обмена, а также связанных с ним механизмов сдвигов вегетативного обеспечения, осуществляющихся на основе ранее сформированных физиологических путей их реализации. Стимуляция данного пути путем воздействия на гормональные механизмы, в частности препаратом тедуглутид, под прикрытием нутриционной поддержки – одно из возможных решений повышения пищеварительно-транспортных процессов в остаточной культе кишечника.

В дальнейшем морфофункциональные изменения на этапе уже долговременной адаптации сопровождаются следующими процессами: а) изменениями взаимоотношений самих регуляторных механизмов, б) мобилизацией и использованием физиологических резервов организма, а также изменением последовательности включения этих механизмов на разных функциональных уровнях, в) формированием специальной функциональной системы адаптации к отсутствию большого участка кишки, в частности изменяется ферментная активность в остаточной культе кишки, возникают морфологические перестройки. При этом активность карбогидраз может служить одним из маркеров восстановления слизистой оболочки кишечника, а в сочетании с исследованием характеристик адаптивных процессов (цитруллин, GLP-2, морфологические данные) – маркерами прогноза выраженности метаболических нарушений в отдаленном периоде после обширной резекции кишки и маркерами выбора реабили-

тирующей тактики (консервативная, хирургическая). При этом возникновение этапа метаболической фазы приспособительных изменений, обозначаемого как фаза усиления жирового обмена, может рассматриваться как показание к назначению в структуре нутриционной поддержки препарата тедуглутид. При неэффективности консервативной тактики активации адаптации целесообразно применение хирургических методик.

## ВЫВОДЫ

При синдроме короткой кишки отмечаются два этапа адаптации: ранний (непосредственно после обширной резекции кишки) и поздний (в отдаленном периоде).

Адаптивные возможности пищеварительно-транспортных процессов в кишечнике в первую очередь зависят от объема и уровня ее резекции.

При остаточной кишечной культе более двух метров и удовлетворительных параметрах адаптации (цитруллин плазмы крови около 27–28 мкмоль/л и GLP более 15–16 мкмоль/л, удовлетворительные клинические и положительная динамика морфологических сдвигов) адаптивных перестроек обмена веществ, функций, лимитирующих усвоение органов (печень, поджелудочная железа, сам кишечник), в большинстве случаев оказывается достаточным для обеспечения удовлетворительного уровня кишечной реабилитации, особенно при использовании консервативных программ неoadьювантной коррекции, оптимизированных путем дополнительного введения в структуру нутриционной коррекции гормональных регуляторов репарации типа тедуглутид.

При ультракороткой кишечной культе и прогностически неблагоприятных факторах реабилитационного прогноза (при невозможности консервативной адаптации) целесообразно после предварительной нутриционной подготовки и под контролем нутриционной поддержки воспользоваться возможностями хирургической реабилитации при SBS.



Поступила / Received 08.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2022

Принята в печать / Accepted 04.03.2022

## Список литературы / References

- Хубутия М.Ш., Попова Т.С., Салтанов А.И. (ред.). *Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство*. М.; 2015. 799 с. Khubutia M.Sh., Popova T.S., Saltanov A.I. (eds.). *Parenteral and enteral nutrition. National leadership*. Moscow; 2015. 799 p. (In Russ.)
- Jeppesen P.B. The long road to the development of effective therapies for the short gut syndrome: a personal perspective. *Dig Dis Sci*. 2019;64(10):2717–2735. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05779-0>.
- Костюченко Л.Н., Хатьков И.Е., Кузьмина Т.Н. Нутритивная поддержка при последствиях обширных резекций кишечника. В: Хубутия М.Ш., Попова Т.С., Салтанов А.И. (ред.). *Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство*. М.; 2015. С. 736–762. Kostyuchenko L.N., Khatkov I.E., Kuzmina T.N. Nutritional support for the consequences of extensive intestinal resections. In: Khubutia M.Sh., Popova T.S., Saltanov A.I. (eds.). *Parenteral and enteral nutrition. National leadership*. Moscow; 2015, pp. 736–762. (In Russ.)
- Серов В.В., Пальцев М.А. (ред.). *Патологическая анатомия*. М.; 1998. 640 с. Serov V.V., Fingers M.A. (eds.). *Pathological anatomy*. Moscow; 1998. 640 p. (In Russ.)
- Фролькис А.В. *Энтеральная недостаточность*. Л.; 1989. 207 с. Frolkis A.V. *Enteral insufficiency*. Leningrad; 1989. 207 p. (In Russ.)
- Хатьков И.Е. (ред.). *Очерки клинической энтерологии*. М.; 2021. 480 с. Khatkov I.E. (ed.). *Essays on clinical enterology*. Moscow; 2021. 480 p. (In Russ.)
- Костюченко Л.Н. *Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта*. М.; 2019. 319 с. Kostyuchenko L.N. *Nutritionology in oncology of the digestive tract*. Moscow; 2019. 319 p. (In Russ.)
- Макаревич П.И., Ефименко А.Ю., Ткачук В.А. Биохимическая регуляция регенеративных процессов факторами роста и цитокинами: основные механизмы и значимость для регенеративной медицины. *Биохимия*. 2020;(1):15–33. Режим доступа: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2020/85-01-0015/>. Makarevich P.I., Efimenko A.Y., Tkachuk V.A. Biochemical regulation of regenerative processes by growth factors and cytokines: basic mechanisms and relevance for regenerative medicine. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;(1):15–33. (In Russ.) Available at: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2020/85-01-0015/>.



## Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков

Д.И. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

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

### Резюме

Проблема взаимодействия человека и кишечного микробиома окружена множеством тайн и загадок. Бактериальная флора желудочно-кишечного тракта оказывает локальное и системное воздействие не только на органы пищеварения, но и на весь организм в целом. Многочисленные исследования доказали патогенетическую связь состояния кишечного биоценоза не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и с патологическими процессами со стороны других органов и систем организма. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу. В представленном обзоре рассмотрены актуальные аспекты терминологии и клиники нарушений кишечного микробиоценоза. Важное место в комплексной терапии нарушений микробиоценоза кишечника и соответствующих им клинических проявлений занимают пробиотики. В рамках обзора рассмотрены основные механизмы взаимодействия «пробиотик/хозяин», неиммунологические и иммунологические эффекты пробиотиков и предъявляемые к ним требования, основные направления применения представителей нормальной микрофлоры *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Приведены данные метаанализов и системных обзоров, свидетельствующих о расширении показаний к назначению пробиотиков, рассмотрены возможности пробиотиков в комплексной терапии хеликобактерной инфекции, синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишечника, профилактики респираторных инфекций. В заключении обзора приводятся результаты поиска в базе данных PubMed о возможности применения пробиотиков в профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Наличие в арсенале практического врача (прежде всего терапевта и врача общей практики) современных, эффективных и безопасных пробиотиков и их применение способствуют оптимизации лекарственной терапии не только у пациентов гастроэнтерологического профиля, но и у пациентов с другой соматической патологией, в т. ч. и с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Ключевые слова:** микробиоценоз кишечника, дисбиоз, дисбактериоз, клиника, профилактика, пробиотик, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, COVID-19

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков. *Медицинский совет*. 2022;16(7):132–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>.

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

## Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics

Dmitry I. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

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

### Abstract

The problem of interaction between a person and the intestinal microbiome is surrounded by many secrets and mysteries. The bacterial flora of the gastrointestinal tract has a local and systemic effect not only on the digestive system, but also on the entire body as a whole. Numerous studies have proved the pathogenetic relationship of the state of the intestinal biocenosis not only with diseases of the gastrointestinal tract, but also with pathological processes from other organs and systems of the body. In terms of its role in maintaining homeostasis, the intestinal microflora is not inferior to any other vital organ. In the presented review, the current aspects of the terminology and clinic of disorders of intestinal microbiocenosis are considered. Probiotics occupy an important place in the complex therapy of intestinal microbiocenosis disorders and the corresponding clinical manifestations. The review considers the main mechanisms of probiotic / host interaction, non-immunological and immunological effects of probiotics and the requirements for them, the main directions of use of representatives of the normal microflora *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*. The data of meta-analyzes and systematic reviews, testifying to the expansion of indications for the appointment of probiotics, are considered the possibilities of probiotics in the complex therapy of *Helicobacter pylori* infection, syndrome of increased epithelial intestinal permeability, and the prevention of respiratory infections.

The review concludes with the results of a search in the PubMed database on the possibility of using probiotics in the prevention and treatment of a new coronavirus infection COVID-19. The availability of modern, effective and safe probiotics in the arsenal of a practical doctor (primarily a general practitioner and general practitioner), and their use, contributes to the optimization of drug therapy not only in gastroenterological patients, but also in patients with other somatic pathologies, including those with new coronavirus infection COVID-19.

**Keywords:** intestinal microbiocenosis, dysbiosis, dysbiosis, clinical picture, prevention, probiotic, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, COVID-19

**For citation:** Trukhan D.I. Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(7):132–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что более 400 различных видов и подвидов микроорганизмов находятся в кишечнике человека, при этом количество микробных клеток на порядок превосходит количество собственных клеток хозяина, а общая биомасса микроорганизмов достигает 2,5–3 кг, что превосходит вес печени взрослого человека. Впервые бактерии в фекалиях человека обнаружил в конце XVII в. нидерландский натуралист и изобретатель микроскопа A. van Leeuwenhoek. Однако и в настоящее время проблема взаимодействия человека и кишечного микробиома по-прежнему окружена множеством загадок и тайн [1].

## РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

К настоящему времени установлено, что кишечная микрофлора выполняет ряд важнейших функций, участвует в процессе пищеварения, синтезе витаминов, гормонов, а также биологически активных веществ, необходимых для жизнедеятельности макроорганизмов. Кишечная микрофлора определяет здоровье человека в целом, его иммунный ответ на различные неблагоприятные факторы окружающей среды и участвует в формировании механизмов первичной профилактики различных заболеваний начиная с перинатального периода.

Микробиом человека представляет собой многочисленные сообщества бактерий, вирусов и грибов. Современные достижения медицинской науки позволяют рассматривать микробиотоп кишечника как новый орган или систему организма, отвечающую основным признакам систем, таким как целостность и делимость, наличие устойчивых связей, организация и эмерджентность. По своей роли в поддержании гомеостаза макроорганизма кишечная микрофлора не менее значима, чем любой другой жизненно важный орган/система [2–5].

Бактериальная флора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оказывает локальное и системное воздействие не только на органы пищеварения, но и на весь организм в целом. В многочисленных исследованиях продемонстрирована патогенетическая связь состояния кишечного микробиоценоза не только с заболеваниями кишечника, но и с такими заболеваниями, как желчнокаменная болезнь и патология печени, атеросклероз и артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь и пиелонефрит [6, 7].

Нормальная микрофлора, являясь симбионтной, выполняет ряд функций, имеющих существенное значение для жизнедеятельности макроорганизма [6, 8]:

1. Осуществляет неспецифическую защиту, которая базируется на микробном антагонизме, от патогенных бактерий, вызывающих кишечные инфекции.

2. Участвует в выработке секреторного иммуноглобулина A (IgA) и других антител.

3. Поддерживает «созревание» и функционирование лимфоидно-макрофагальной системы.

4. Выполняет витамин-синтезирующую функцию, в частности витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, K, PP, фолиевой и пантотеновой кислот.

5. Содействует всасыванию железа, кальция и витамина D.

6. Принимает участие в обмене/циркуляции желчных кислот и образовании в толстой кишке стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой кислоты.

7. Участвует в ферментативном расщеплении белков, жиров и высокомолекулярных углеводов, а также способствует расщеплению целлюлозы.

8. Вносит значимый вклад в образование продуктов распада белка (фенола, индола, скатола), обеспечивающих нормальную перистальтику кишечника.

9. Оказывает влияние на структуру слизистой оболочки кишечника и ее целостность, а также на всасывательную способность и кишечную проницаемость.

## ТЕРМИНОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Количественные и качественные изменения нормальной микрофлоры кишечника происходят в результате разнообразных неблагоприятных воздействий на человека, формирования различных патологических нарушений и состояний. Кратковременные изменения, самопроизвольно исчезающие после устранения неблагоприятного внешнего фактора, относят к категории «дисбактериальных реакций». Понятие «дисбактерия» кишечника является более широким, при этом качественные и количественные изменения нормальной микрофлоры кишечника более выраженные и стойкие [6].

Если качественные изменения стабильные и выраженные и при этом сопровождаются появлением клинических симптомов, то микрофлора кишечника обозначается «дисбиотической». Дисбиоз характеризует состояние всех групп микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы, простейшие, а также гельминты.

Дисбиозами страдают пациенты практически всех клиник и стационаров, жители экологически неблагоприятных регионов, рабочие вредных производств. Нарушения нормальной микрофлоры этих категорий населения формируются в результате воздействия на организм физических, химических, радиационных и других факторов.

Дисбактериоз отражает состояние дисбаланса бактериальных форм представителей микрофлоры, чаще

характеризуется уменьшением общего числа микробов, иногда до полного исчезновения отдельных видов нормальной микрофлоры с одновременным преобладанием видов, которые в норме присутствуют в минимальных количествах. Это преобладание может возникать периодически или быть длительным.

Различные проявления дисбактериоза в разных сочетаниях обнаруживаются практически у всех пациентов с хроническими заболеваниями кишечника, а также при некоторых изменениях питания и воздействии ряда факторов окружающей среды, приеме антибактериальных препаратов, длительном применении антисекреторных препаратов и ряда других лекарственных средств, поэтому дисбактериоз кишечника является бактериологическим понятием.

Таким образом, дисбактериоз – это состояние, характеризующееся нарушением подвижного равновесия кишечной микрофлоры, в норме заселяющей нестерильные полости и кожные покровы, возникновением качественных и количественных изменений в микрофлоре кишечника. В соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 91500.11.0004–2003, дисбактериоз кишечника рассматривается как клиничко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части больных клиническими проявлениями [6].

Для характеристики изменений микробиоценоза в тонком кишечнике иногда применяют термин «микробная тонкокишечная контаминация». Синдром тонкокишечной микробной контаминации (СТМК) характеризуется увеличением в проксимальных отделах тощей кишки микроорганизмов с доминированием эшерихий, энтерококков, бактерий рода *Klebsiella*. При этом синдроме содержание микробов в тонкой кишке повышается до  $10^{11}$ /г и более (при норме  $10^4$ – $10^7$ /г) [9].

В зарубежной литературе широко используется объединяющий термин «синдром избыточного размножения бактерий» или синдром «избыточного бактериального роста» (bacterial overgrowth syndrome), т. е. увеличение популяционного уровня условно-патогенных микробов (стафилококков, энтеробактерий, грибов рода *Candida* и др.) в тонком и толстом кишечнике [10, 11].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА

Клинические симптомы дисбактериоза кишечника могут быть разделены на кишечные и системные [1, 6, 7].

Специфические проявления дисбиоза/дисбактериоза кишечника отсутствуют. Однако, анализируя клиническую картину различных заболеваний пищеварительного тракта, можно выделить кишечные симптомы, появление которых вызвано дисбалансом микрофлоры (синдромом избыточного бактериального роста):

а) синдром кишечной диспепсии: метеоризм, вздутие живота, урчание; чувство тяжести и распирания, ощущение дискомфорта; боль (спастическая или тупая, ноющая

в нижней половине живота); неустойчивый стул (диарея или запор, чередование диареи и запора)

б) синдром нарушения пищеварения: стеаторея; нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (D, K); нарушение водно-электролитного баланса; диспепсические явления (горечь во рту, отрыжка, тошнота)

в) астеновегетативный синдром (обусловлен гиповитаминозом, хронической интоксикацией и медленным текущим воспалением).

Возможно уменьшение массы тела, развитие анемии, гиповитаминоза, остеопении, нарушений свертывания крови, гипопроотеинемии.

К системным проявлениям нарушения микробиоценоза относятся: бактериемия, септицемия, сепсис; аллергия; канцерогенез; гиперхолестеринемия; артериальная гипертензия; ожирение; артриты; оксалатурия и мочекаменная болезнь; болезнь Альцгеймера; реакция «трансплантат против хозяина». Связь нарушений микробиоценоза кишечника с перечисленными системными заболеваниями объясняется продукцией микроорганизмами веществ, вызывающих определенные биологические эффекты, в том числе изменения кишечной проницаемости и барьерной функции кишечника, аутоиммунные нарушения и т. д.

## КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Для стабилизации нормальной микрофлоры применяются различные препараты, которые принято подразделять на пробиотики, пребиотики и синбиотики.

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина (World Gastroenterology Organisation, 2008) [12].

Механизм взаимодействия «пробиотик/хозяин» включает неиммунологические и иммунологические эффекты [13, 14].

### Неиммунологические эффекты:

- переваривание пищи
- конкуренция за питательные вещества с патогенными микроорганизмами
- изменение локальной pH для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенных микроорганизмов
- производство бактериоцинов для подавления патогенов
- конкуренция с патогенными микроорганизмами за адгезию
- модификация патогенных токсинов
- устранение супероксидных радикалов
- стимуляция продукции эпителиального муцина
- усиление барьерной функции кишечника
- регуляция эпителиальной проницаемости.

### Иммунологические эффекты:

- активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно

- модулирование цитокиновых профилей
- формирование гиперергического ответа на пищевые аллергены.

В связи с этим в настоящее время пробиотики рассматриваются не только как средства коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, но и как перспективные инструменты иммуномодуляции. В последние десятилетия существенно увеличилась доказательная база их эффективности в профилактике и лечении иммуноассоциированных заболеваний, уточнены описанные ранее и раскрыты новые механизмы иммунокорректирующего действия пробиотических бактерий.

К пробиотикам относятся лечебно-профилактические препараты, конструируемые на основе живых бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Aerococcus* или апатогенных спорообразующих микроорганизмов и сахаромикет, которые при естественном способе введения положительно влияют на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма человека через стабилизацию функции его нормальной микрофлоры.

При этом пробиотики должны соответствовать следующим требованиям:

- высокая жизнеспособность и биологическая активность
- высокая адгезивность
- содержание пробиотических штаммов  $10^6$ – $10^9$
- антагонизм по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре
- устойчивость к физико-химическим факторам (кислотность, осмотический шок, температура, действие желчных кислот и т. п.)
- сохранение стабильности на протяжении срока хранения
- антибиотикоустойчивость
- клинически доказанная эффективность
- безопасность.

Современные пробиотики могут решать существенно более широкий круг задач [6, 12], среди которых:

- селективная стимуляция иммунной системы (активация или супрессия, например, за счет поляризации «наивных» Т-лимфоцитов по про- или противовоспалительному пути, селективной индукции выработки нейтрофилами дефензинов и т. д.)
- воздействие на ключевое звено (звенья) патогенеза болезни (токсины, адгезию, инвазию, транслокацию и др.)
- влияние на определенный ключевой механизм действия лекарственного препарата (например, улучшение антимикробного эффекта действия антибиотиков при антихеликобактерной терапии)
- дополнение эффектов лекарственных препаратов (например, гиполипидемические средства, антигистаминные препараты, регуляторы моторики при синдроме раздраженного кишечника и др.)
- «переключение» ответа макроорганизма на воздействие патогенетического фактора (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), иммунозависимые состояния)
- профилактика реинфекции.

Важным является характер основного заболевания, при котором развивается нарушение микробиоценоза кишечника. Так, при вирусных заболеваниях более целесообразно использовать лактосодержащие препараты, при бактериальных – бифидо- и лактосодержащие.

Бифидосодержащие препараты применяются с целью нормализации микробиоценоза ЖКТ, повышения неспецифической резистентности организма, стимуляции функциональной деятельности пищеварительной системы, для профилактики госпитальных инфекций в родильных домах и больницах.

К числу наиболее изученных видов рода бифидобактерий относятся *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*.

*Bifidobacterium bifidum* являются антагонистами широкого спектра патогенных (сальмонеллы, шигеллы, золотистый стафилококк и др.) и условно-патогенных микроорганизмов (протей, клебсиеллы и др.) [15], что обуславливает их антидиарейный эффект [16]. С другой стороны, в физиологических условиях отмечается стимулирующее действие *B. bifidum* на моторику кишечника и, соответственно, ускорение кишечного транзита [17].

*B. bifidum* являются естественным энтеросорбентом, аккумулирующим в значительном количестве эндо- и экзогенные токсические вещества [18]. *B. bifidum* активизируют пристеночное пищеварение кишечника, синтез аминокислот и витаминов, усиливают защитную функцию кишечника и иммунную защиту всего организма [19, 20].

Результатами многочисленных исследований доказана эффективность *B. bifidum* в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций желудочно-кишечного и урогенитального трактов [15], верхних дыхательных путей [21], аллергических заболеваний [22, 23], антибиотико-ассоциированной диареи [24, 25] и диареи путешественников [16].

Получены убедительные данные о позитивной роли *B. bifidum* и *B. longum* в лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), как с позиции повышения эффективности антихеликобактерной терапии, так и в предотвращении повторного инфицирования, обусловленного конкуренцией за рецепторы адгезии желудочного эпителия [26–29].

*Bifidobacterium longum* активно участвуют в биосинтезе витаминов [30]. Применение *B. longum* эффективно у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и функциональными запорами [31, 32].

Подвид *Bifidobacterium longum infantis* (*B. infantis*) характеризуется уникальной среди кишечных бактерий способностью расщеплять и переваривать любую структуру олигосахаридов грудного молока, что является результатом большого разнообразия бактериальных генов, кодирующих множество гликозидаз и переносчиков олигосахаридов, не обнаруженных у других бактерий [33, 34].

В ряде исследований показано, что *in vitro* *B. infantis* растет лучше, чем другие штаммы бактерий, в присутствии олигосахаридов грудного молока, проявляет противовоспалительную активность в отношении незрелых клеток кишечника и снижает кишечную проницаемость [35].

*B. infantis* снижает риск развития некротического энтероколита у недоношенных детей [36–38]. Продемонстрирована эффективность *B. infantis* у пациентов с СРК в педиатрической практике и у взрослых пациентов [39–41].

В одном из метаанализов, проведенных американскими исследователями из нескольких университетов США [42], отмечено, что композиционные пробиотики, содержащие *B. infantis*, являются эффективным терапевтическим вариантом для пациентов с СРК, позволяющим существенно облегчить симптомы СРК (боли/неприятные ощущения в животе; вздутие/метеоризм; расстройства стула – диарея/запор; чувство неполного опорожнения кишечника и неотхождения газов; натуживание и ряд других проявлений, в т. ч. и негастроэнтерологических) без возможных побочных эффектов.

К дополнительным плюсам штаммов *B. infantis* можно отнести способность пробиотика индуцировать иммуномодулирующие эффекты [43, 44]. В ирландском исследовании [43] отмечено, что пероральное введение одного из штаммов *B. infantis* в течение 6–8 нед. снижает повышенный уровень маркера воспаления – С-реактивного белка у пациентов 3 групп (язвенный колит, синдром хронической усталости и псориаз). Кроме этого, прием *B. infantis* вызвал снижение уровня воспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) у пациентов с псориазом и синдромом хронической усталости и интерлейкина 6 (IL-6) у пациентов с язвенным колитом и синдромом хронической усталости. В швейцарском исследовании [44] у здоровых добровольцев показано, что применение *B. infantis* уменьшает микровоспаление, нормализуя баланс противо- и провоспалительных цитокинов – соотношение интерлейкинов IL-10/IL-12. Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства *B. infantis* актуальны для пациентов с СРК, поскольку современные данные подтверждают наличие микровоспаления слизистой оболочки кишечника, которое и может служить причиной развития висцеральной гиперчувствительности, а также поддерживать избыточную рецептурную чувствительность слизистой оболочки кишечника. Кроме этого, эти свойства позволяют предполагать эффективность *B. infantis* не только при СРК, но и при болезни Крона, язвенном колите и других воспалительных заболеваниях кишечника.

Таким образом, бифидобактерии способны оказывать положительное действие на организм человека: 1) являются антагонистами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих кишечные инфекции, препятствуют заселению ЖКТ чужеродными микробами; 2) поддерживают нормальную микрофлору ЖКТ; 3) могут оказывать положительное влияние на иммунную систему организма.

К числу наиболее изученных лактобактерий относится *Lactobacillus rhamnosus* [45, 46]. *L. rhamnosus* обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом [47]. Эффективность применения различных штаммов *L. rhamnosus* для профилактики и лечения продемонстрирована при антибиотико-ассоциированной диарее [48–50] и диарее путешественников [51], урогенитальных инфекциях [52], респираторных инфекциях [53, 54].

Эффективность *L. rhamnosus* отмечена и при функциональных гастроинтестинальных расстройствах (ФГИР) [55, 56]. В международном метаанализе отмечено улучшение результатов эрадикации *H. pylori* для 4 пробиотиков, в т. ч. и *L. rhamnosus* [57]. На сегодняшний день имеется доказательная база в отношении различных штаммов лактобактерий, использование которых позволяет профилировать колонизацию *H. pylori*, а при ее наличии контролировать количество микробных тел на поверхности слизистой оболочки желудка [58].

## РАСШИРЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОБИОТИКОВ

Приведенные выше данные метаанализов и системных обзоров свидетельствуют о расширении показаний к назначению пробиотиков. В настоящее время пробиотики широко используются в комплексной терапии СРК и других ФГИР, при диарее путешественников, острых кишечных инфекциях, антибиотико-ассоциированной диарее, инфекциях урогенитального тракта, аллергических заболеваниях.

В Маастрихтский консенсус V впервые был включен специальный раздел, озаглавленный «*H. pylori* и микробиота желудка», констатирующий признание существования микробиоты желудка [59]. В консенсусе также отмечено, что некоторые пробиотики, в т. ч. различные штаммы рода *Lactobacillus*, штаммы *Bifidobacterium* и *S. boulardii*, могут быть эффективны в снижении частоты побочных эффектов, связанных с эрадикационной терапией *H. pylori*. При этом указывается, что специфические штаммы следует подбирать с учетом доказанной клинической эффективности. Это положение обосновывается данными метаанализов и систематических обзоров [59–66].

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) слизистой оболочки ЖКТ, в первую очередь кишечника, является одним из наиболее изучаемых патогенетических синдромов в XXI в. [67–70]. В англоязычной литературе для его обозначения широко используется термин «the leaky gut syndrome» («синдром протекающей или дырявой кишки» [71]. К средствам, оказывающим позитивное влияние на СПЭП и уменьшающим кишечную проницаемость, относятся пробиотики и ребамипид [72–74].

В настоящее время показано, что пробиотики могут модулировать иммунные реакции не только на уровне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и за его пределами – на уровне всего организма в целом [75]. Эксперты Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (США) предлагают рассматривать пробиотики как эффективный инструмент коррекции иммунных расстройств, а исследование взаимосвязей микробиоты и иммунной системы предполагает получение новой информации для разработки иммуномодуляторов<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Treating infectious diseases in a microbial world: report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press; 2006. <https://doi.org/10.17226/11471>.

<sup>2</sup> Promising Approaches to the Development of Immunomodulation for the Treatment of Infectious Diseases. Report of a Workshop. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/>.

Базисные механизмы взаимодействия пробиотических бактерий с иммунной системой хозяина рассматриваются в настоящее время в контексте их влияния на баланс Th1/Th2/Th17/Treg-субпопуляций лимфоцитов [76, 77] и взаимодействия лиганд-рецепторных систем, обеспечивающих иммунную толерантность и противoinфекционный ответ макроорганизма [78].

Именно бактерии, относящиеся к симбионтам/комменсалам, обладают свойством потенцировать противoinфекционную защиту и одновременно блокировать избыточные иммунные реакции, которые лежат в основе аутоиммунных и аллергических заболеваний [79].

Исследователи из Пенсильванского университета (США) проводили лабораторным мышам курс антибиотикотерапии для снижения количества кишечной флоры, после чего заражали их вирусом гриппа. У подопытных мышей развивался крайне слабый иммунный ответ на внедрение вируса, отмечались серьезные поражения органов дыхательной системы и болезнь зачастую заканчивалась летальным исходом. В дальнейшем ученые отметили выраженное снижение в макрофагах активности генов, отвечающих за противовирусный иммунитет и выработку интерферонов. Полученные результаты, по мнению авторов, наглядно свидетельствуют, что симбионты/комменсалы посылают особые сигналы иммунной системе при появлении в организме вирусов, и под влиянием этих сигналов ускоряется созревание клеток иммунной системы и повышается их чувствительность к вирусам. Без этих сигналов полноценный иммунный ответ организма на вирусную инфекцию не может развиваться [80].

Респираторные вирусы особенно досаждают малышам, и в педиатрической практике выделена особая группа – «часто болеющие дети» [81]. Однако и часто болеющие взрослые – не такое уж редкое явление в практике терапевта и врача общей практики [82].

Наиболее проблемно ОРВИ протекают у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая патология печени и др.), что наглядно продемонстрировала новая коронавирусная инфекция (COVID-19) [83].

Это обусловлено широким распространением вторичных иммунодефицитов, особенно т. н. спонтанных, при которых отсутствует явная причина нарушений иммунной реактивности. В результате в России около 40% взрослого населения имеют проявления иммунного дисбаланса, приводящего к атипичному, затяжному и рецидивирующему течению различных инфекций, включая ОРВИ [84].

В ряде клинических и экспериментальных исследований была продемонстрирована эффективность применения *L. rhamnosus* для профилактики и комплексной терапии респираторных инфекций бактериальной и вирусной этиологии. Так, метаанализ пробиотических исследований свидетельствует, что у пациентов отделений интенсивной терапии без нарушений кишечного микробиоценоза на 25% ниже частота развития вентилятор-

ассоциированной пневмонии и на 18% ниже уровень развития других инфекционных осложнений [85].

В совместном исследовании американских и бельгийских ученых [86] изучались прямые антипатогенные эффекты видов *Lactobacillus*, включая несколько хорошо документированных пробиотических штаммов, на одного из частых возбудителей бактериальных инфекций респираторного тракта (*Moraxella catarrhalis*) с использованием агаровых анализов, анализа временного курса, анализов биопленки и тестирования минимальной ингибирующей концентрации (MIC). Исследователи отметили, что штаммы *Lactobacillus*, включая пробиотик *L. rhamnosus*, проявляли сильную и прямую активность против *M. catarrhalis*. Кроме того, *L. rhamnosus* также уменьшал адгезию *M. catarrhalis* в культурах эпителиальных клеток человека Calu-3, экспрессию муцина MUC5AC, уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина 8 (IL-8), IL-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли альфа не менее чем в 1,2 раза. По мнению авторов исследования, *L. rhamnosus* и ее ключевой метаболит – молочная кислота являются наиболее вероятными кандидатами на пробиотические терапевтические вмешательства при инфекциях респираторного тракта.

В финском рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании у взрослых призывников на фоне приема пробиотической комбинации, включавшей *L. rhamnosus*, было отмечено снижение общей заболеваемости респираторными и желудочно-кишечными инфекциями [87], а при экспериментальной риновирусной инфекции на фоне приема *L. rhamnosus* отмечено уменьшение выраженности клинических симптомов инфекции [88]. В экспериментальном канадском рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пожилых пациентов в домах сестринского ухода [89] изучалась эффективность *L. rhamnosus* в аспекте снижения заболеваемости гриппом и другими ОРВИ. Участники были рандомизированы на 2 группы: 1) 100 человек, принимавших 2 капсулы *L. rhamnosus* (приблизительно 10 млрд КОЕ на капсулу) и 2) 96 человек, принимавших плацебо (карбонат кальция), ежедневно в течение 6 мес. Лабораторно подтвержденные респираторные вирусные инфекции наблюдались у 15,0% в пробиотической группе и 22,9% в группе плацебо (отношение рисков = 0,65, 95% доверительный интервал = 0,32–1,31).

В систематическом обзоре ученых из Дании и Хорватии [90] авторы оценивали профилактическое действие пробиотиков на респираторные инфекции у организованных детей, в метаанализ были включены 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с 5 121 ребенком (в возрасте от 3 мес. до 7 лет). Продemonстрировано, что применение *L. rhamnosus* по сравнению с плацебо существенно уменьшало продолжительность респираторных инфекций, тогда как при использовании других пробиотиков никакого эффекта не было обнаружено.

В последних метаанализах отмечается, что пробиотики рассматриваются в качестве безопасных средств для

борьбы с хроническими заболеваниями и вирусными инфекциями благодаря их пользе для здоровья и биотерапевтическим эффектам [91]. Взаимодействие между осью «микробиота – кишечник – мозг» оказывает глубокое влияние на функцию мозга, тем самым влияя на общее самочувствие человека. В настоящее время активно изучается роль пробиотиков и пребиотиков в смягчении последствий различных заболеваний и патологических состояний, таких как новая коронавирусная инфекция (COVID-19), врожденные пороки сердца, диарея, воспалительные заболевания кишечника, артериальная гипертензия, инфекции мочеполового тракта, рак толстой кишки, минеральная абсорбция, аллергические расстройства и атопический дерматит [92].

### ПРОБИОТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – тяжелое респираторное заболевание, которое стало серьезной проблемой для здоровья во всем мире. Исход заболевания неоднороден, а тяжесть, вероятно, зависит от иммунитета инфицированных лиц и сопутствующих мультиморбидных заболеваний. Хотя симптомы заболевания в первую очередь связаны с респираторным трактом, сообщается о дополнительных инфекциях или недостаточности других жизненно важных органов. Появляющиеся сообщения предполагают довольно частое сосуществование гастроэнтерологических симптомов в дополнение к респираторным симптомам у многих пациентов с COVID-19, а у некоторых больных инфекция проявляется только симптомами со стороны ЖКТ. Возможная причина гастроэнтерологических симптомов может быть связана с прямой инфекцией эпителиальных клеток кишечника, что подтверждается тем фактом, что кишечный эпителий экспрессирует высокий уровень ангиотензинпревращающего фермента 2 и трансмембранной протеазы серина 2 – белка, необходимого для проникновения в клетки коронавируса и развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома при SARS-CoV-2 [93].

Примерно у половины пациентов с тяжелым течением COVID-19 вирусная РНК обнаруживается в фекалиях и различных частях желудочно-кишечного тракта; SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать эпителиальные клетки кишечника *in vitro* (эпителиальные клетки кишечника и органоиды) и *in vivo* (макаки-резусы). Желудочно-кишечный тракт, по-видимому, является местом активных врожденных и адаптивных иммунных реакций на SARS-CoV-2, поскольку клинически образцы стула пациентов с COVID-19 содержат провоспалительные цитокины (IL-8), кальпротектин (активность нейтрофилов) и антитела к иммуноглобулину А. Помимо прямой иммунной активации вирусом, нарушение целостности эпителия ЖКТ может вызывать иммунный ответ под влиянием системных цитокинов, гипоксии и изменения кишечной микробиоты вследствие инфицирования дыхательной системы, что подтверждается наблюдением, что не все пациенты

с симптомами желудочно-кишечного тракта являются вирусными РНК-положительными [93–95].

Литературный поиск в базе данных PubMed на 02.04.2022 на запрос «probiotic covid-19» выдал 282 источника. Следует отметить, что по сравнению с нашим предыдущим поиском литературных источников по этой проблеме в июле-августе 2021 г., более 40% публикаций относятся к последним 6 мес. [96–98].

Как было отмечено выше, микробиота кишечника играет решающую роль в созревании, развитии и функциях как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, а также способствует развитию фенотипа ожирения. Экология микробиоты кишечника в пищеварительном тракте связана с транспортной функцией рецептора хозяина, известного как ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), что позволяет предположить, что COVID-19 может быть тесно связан с микробиотой кишечника [99].

В публикациях последних лет показано, что микробиота кишечника влияет на здоровье легких посредством жизненно важного перекрестного взаимодействия между микробиотой кишечника и легких, называемого «осью кишечник – легкие». Эта ось взаимодействует посредством двунаправленного пути, по которому эндотоксины или микробные метаболиты могут влиять на легкие через кровь, а когда в легких возникает воспаление, это, в свою очередь, может повлиять на микробиоту кишечника [100].

Наличие «оси кишечник – легкие» связано с тем, что эпителий бронхолегочной системы и кишечный эпителий имеют единое общее эмбриональное происхождение из энтодермы. Они представлены однослойным цилиндрическим эпителием, включающим слизистые (бокаловидные) клетки. И тот и другой функционально сходны, имеют контакт с внешней средой и осуществляют функцию первичной защиты от чужеродных антигенов, токсинов, бактерий и вирусов, выполняя ключевую роль во врожденном и приобретенном иммунитете [101–103].

Связь микробиоты кишечника и дыхательных путей уже очевидна при вирусных инфекциях дыхательных путей, включая SARS-CoV2 [104]. Исследования показали, что COVID-19 сопровождается нарушением кишечного микробиоценоза, сохраняющимся даже после успешной конверсии вируса (отрицательный результат ПЦР). В одном из исследований показано, что тяжесть течения COVID-19 может быть связана с микробиотой кишечника, при этом нарушение кишечного микробиоценоза может способствовать т. н. цитокиновому шторму [105].

По мнению иранских и российских экспертов, уравновешивание «оси кишечник – легкие» может помочь управлять показателями смертности и заболеваемости, связанными с инфекцией SARS-CoV-2 [106]. Бразильские ученые провели библиометрический анализ 84 исследований, опубликованных в базе данных Scopus с начала пандемии до декабря 2021 г., и высказали предположение, что модуляция микробиома кишечника/легкие является многообещающей в качестве адьюванта для профилактики/лечения пациентов с COVID-19 благодаря иммуномодулирующим свойствам, связанным с пробиотиками и пребиотиками [107].

Китайские исследователи впервые рассмотрели микробные характеристики COVID-19 с точки зрения микробиома кишечника, микробиома легких и микробиома полости рта. Было выявлено, что у пациентов с COVID-19 происходят значительные изменения как в микробиоме кишечника, так и в микробиоме дыхательных путей, которые характеризуются увеличением количества условно-патогенных бактерий и уменьшением количества полезных бактерий. По мнению авторов, трансплантация фекальных бактерий, пребиотики и пробиотики могут сыграть положительную роль в лечении COVID-19 и уменьшить фатальные последствия заболевания [108].

Иранские ученые провели поиск в PubMed, EMBASE, Google Scholar, Science Direct, Scopus и Web of Science по февраль 2021 г., чтобы выявить интервенционные и обсервационные исследования, документирующие влияние штаммов пробиотиков на интерлейкины, титры вирусов и выработку антител, что позволило им сделать вывод о позитивном эффекте некоторых пробиотических штаммов при вирусных инфекциях, в т. ч. и COVID-19 [109].

Греческие ученые рассматривают иммуномодулирующий потенциал пробиотиков в отношении сборки инфламмосомы NLRP3, а также патофизиологические механизмы, поддерживающие использование пробиотических бактерий для лечения инфекции SARS-CoV-2, представляя данные доклинических исследований последнего десятилетия: *in vivo*, *ex vivo* и смешанные испытания. Показано, что потребление пробиотиков связано с ослаблением воспаления NLRP3 и более низкими уровнями маркеров воспаления, что подчеркивает благотворное влияние пробиотиков на воспаление. Кроме того, пробиотики могут воздействовать на SARS-CoV-2 как путем блокирования инвазии и репликации вируса, так и путем стимуляции иммунного ответа посредством регуляции воспаления NLRP3 [110].

В ряде обзоров обсуждаются исследования, в которых описаны противовоспалительные и противовирусные эффекты пробиотиков *in vitro*, на животных моделях и на людях, которые могут предоставить косвенные доказательства и/или основанный на гипотезах подход для исследования использования пробиотиков в качестве дополнительной терапии для профилактики и/или облегчения симптомов COVID-19 [111–113]. В бразильском обзоре особо выделяется противовоспалительное действие пробиотиков в отношении основных признаков и симптомов, связанных с COVID-19 [114].

Тяжелые и критические случаи заболевания COVID-19 характеризуются нарушением микробиоценоза кишечника, регуляции иммунной системы, гиперовоспалением и гиперцитокинемией (циткиновым штормом). Пробиотики являются стратегией, направленной на патофизиологические процессы, которая оказывает благотворное влияние путем манипулирования микробиотой кишечника, подавления условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике, уменьшения транслокации условно-патогенных организмов, активации иммунитета слизистых оболочек и модуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Пробиотики являются потенциальными

кандидатами для тестирования в умеренных и тяжелых случаях COVID-19 из-за ряда полезных эффектов, включая доступность, простоту применения, безопасность и экономичность в использовании [115].

Пробиотики при инфекции COVID-19 могут оказывать поддержку пациентам путем ингибирования рецептора ACE2, т. е. проникновения вируса в клетку, а также могут быть эффективными в подавлении иммунного ответа, вызванного каскадом провоспалительных цитокинов [116].

Иранские ученые провели полный поиск в базах данных SCOPUS, PubMed и Google Scholar, чтобы собрать доказательства связи между пробиотиками и вирусными инфекциями, чтобы распространить эту связь на COVID-19 [117]. Полученные результаты метаанализа свидетельствуют, что пробиотики напрямую противодействуют SARS-CoV в ЖКТ и дыхательных путях. Кроме того, пробиотики подавляют тяжелые иммунные реакции и предотвращают цитокиновые бури, подавляя патологические воспалительные процессы в организме посредством модуляции иммунных реакций. В заключении авторы отмечают, что согласно имеющимся данным, основанным на их противовирусной и респираторной активности, использование пробиотиков может быть адьювантной терапией для снижения бремени и тяжести инфекции COVID-19 [117]. В нескольких систематических обзорах показано позитивное влияние пробиотиков на вентилятор-ассоциированную пневмонию и другие инфекции [118].

Идентификация различных моделей микробиоты, связанных с тяжестью или инфекционностью у пациентов с COVID-19, прокладывает путь для потенциального использования маркеров нарушения кишечного микробиоценоза для прогнозирования и влияния на результаты лечения пациентов в отделениях интенсивной терапии, поскольку коррекция нарушений кишечного микробиоценоза в настоящее время является возможной [119].

Важным компонентом кишечного барьера является межклеточный соединительный комплекс, имеющий решающее значение для поддержания целостности барьера. Пробиотики способны уменьшать выраженность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП), вызванной цитокинами [120].

В июньской публикации 2021 г. китайские авторы отметили, что в четырех клинических исследованиях подтверждено использование пробиотиков в качестве дополнительного лечения COVID-19, еще шесть клинических испытаний, направленных на изучение положительных эффектов приема пробиотиков при лечении COVID-19, в настоящее время проводятся во всем мире [121].

К настоящему времени опубликованы результаты еще несколько клинических испытаний, в которых показана эффективность пробиотиков и их метаболитов при лечении пациентов с SARS-CoV-2 [122].

В российском рандомизированном контролируемом одноцентровом открытом исследовании используемый мультиштабный пробиотик был эффективен при лечении диареи, связанной с COVID-19, а также в профилактике внутрибольничной диареи у пациентов с COVID-19, получавших один антибиотик [123].

В мексиканском одноцентровом четверном слепом рандомизированном исследовании у взрослых амбулаторных пациентов с симптомами коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) добавление пробиотика (пробиотической смеси) значительно увеличило специфические IgM и IgG против тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV2, по сравнению с плацебо. Пробиотическая добавка хорошо переносилась и снижала вирусную нагрузку в носоглотке, легочные инфильтраты и продолжительность как пищеварительных, так и непищеварительных симптомов COVID-19 по сравнению с плацебо [124].

В японском одностороннем двойном слепом проспективном исследовании для оценки иммунологической эффективности пробиотических молочнокислых бактерий против COVID-19 показано, что *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*) продемонстрировали превосходную иммуномодулирующую способность и имитировали цитокиновую среду крови, продуцируемую ранним иммунным ответом на вирусную инфекцию. Ежедневное потребление *L. plantarum* в качестве пробиотика против COVID-19 может быть возможным вариантом профилактики COVID-19 во время пандемии [125].

В исследовании, проведенном в центре по инфекционным заболеваниям в Гонконге, показано, что использование новой синбиотической формулы (SIM01), полученной из кишечной микробиоты, ускоряет образование антител против SARS-CoV-2, снижает вирусную нагрузку в носоглотке, снижает провоспалительные иммунные маркеры и восстанавливает кишечную микрофлору у госпитализированных пациентов с COVID-19 [126].

Микробиоценоз кишечника пациентов с COVID-19 не возвращается к нормальному уровню даже через

шесть месяцев после выздоровления, однако отмечено, что дополнительное лечение пробиотиками способствует его восстановлению [121, 127]. В обзоре египетских авторов показано, что использование пробиотиков в качестве адьюванта оказывает благотворное влияние как на гомеостаз железа, так и на иммунитет при COVID-19 и в рамках постCOVID-синдрома [128].

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ученых из Индии и США было показано, что 14-дневный прием пробиотического комплекса (ProbioSEB CSC3) снимает мышечную усталость и уменьшает когнитивные нарушения после COVID-19 и может улучшить функциональное состояние и качество жизни пациентов [129].

Необходимо отметить, что пробиотики рассматриваются и в качестве адьюванта в вакцинации COVID-19 для усиления иммунного ответа [130].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор позволяет сделать вывод, что наличие в арсенале практического врача (прежде всего терапевта и врача общей практики) современных, эффективных и безопасных пробиотиков и их применение способствует оптимизации лекарственной терапии не только у пациентов гастроэнтерологического профиля, но и у пациентов с другой соматической патологией, в т. ч. и с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. 

Поступила / Received 01.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2022

Принята в печать / Accepted 05.04.2022

## Список литературы / References

1. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.; 2013. 144 с. Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Intestinal diseases. Clinic, diagnosis and treatment*. St Petersburg; 2013. 144 p. (In Russ.)
2. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(1):55–63. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>. Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(1):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>.
3. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Продвус А.П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;(4):36–43. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019804-05136>. Yudin Yu.V., Korsunsky A.A., Aminova A.I., Abdullaeva G.D., Prodvus A.P. Gut microbiota as a separate body system. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;(4):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019804-05136>.
4. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филеменидикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;(2):42–55. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>. Kaybysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Human microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;(2):42–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>.
5. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2020;(1):18–24. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078>. Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatric Pharmacology*. 2020;(1):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078>.
6. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5):13–50. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/disbioz-disbakterioz-kishechnika-sovremennoe-sostoyanie-problemy-kompleksnaya-diagnostika-i-lechebnaya-korreksiya>. Ardatkaya M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(5):13–50. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/disbioz-disbakterioz-kishechnika-sovremennoe-sostoyanie-problemy-kompleksnaya-diagnostika-i-lechebnaya-korreksiya>.
7. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов*. М.; 2016. 168 с. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms*. Moscow; 2016. 168 p. (In Russ.)
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Заболевания кишечника: клиника, диагностика и лечение*. Новокузнецк; 2017. 223 с. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Intestinal diseases: clinic, diagnosis and treatment*. Novokuznetsk; 2017. 223 p. (In Russ.)
9. Bounhik Y., Alain S., Attar A., Flourie B., Raskine L., Sanson-Le Pors M.J., Rambaud J.C. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1527–1531. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01016.x>.
10. Stein J.M., Schneider A.R. Bacterial overgrowth syndrome. *Z Gastroenterol*. 2007;45(7):620–628. <https://doi.org/10.1055/s-2007-963045>.
11. Quigley E.M. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):141–146. <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000040>.
12. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. *Пробиотики и пребиотики. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации*. 2008. 37 с. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. *Probiotics and prebiotics. Global practical recommendations of the World*

- Gastroenterological Organization. (WGO). 2008. 37 p. (In Russ.) Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.*
13. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;19:262. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1434-y>.
  14. Sebastian Domingo JJ. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417–429. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.12.003>.
  15. Hütt P, Shchepetova J, Löivukene K, Kullisaar T, Mikelsaar M. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens. *J Appl Microbiol*. 2006;100(6):1324–1332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02857.x>.
  16. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5(2):97–105. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2005.10.003>.
  17. Singhi S.C., Baranwal A. Probiotic use in the critically ill. *Indian J Pediatr*. 2008;75(6):621–627. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0119-1>.
  18. Turroni F., Duranti S., Milani C., Lugli G.A., van Sinderen D., Ventura M. Bifidobacterium bifidum: A Key Member of the Early Human Gut Microbiota. *Microorganisms*. 2019;7(11):544. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110544>.
  19. Dongarrà M.L., Rizzello V., Muccio L., Fries W., Cascio A., Bonaccorsi I., Ferlazzo G. Mucosal immunology and probiotics. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):19–26. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0313-0>.
  20. Arbolea S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol*. 2016;7:1204. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>.
  21. Kalyuzhin O.V., Afanasyev S.S., Bykov A.S. Probiotics as stimulators of immune response against pathogens in the respiratory tract. *Ter Arkh*. 2016;88(5):118–124. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016885118-124>.
  22. Melli L.C., do Carmo-Rodrigues M.S., Araújo-Filho H.B., Solé D., de Morais M.B. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(2):177–188. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.01.013>.
  23. Tan-Lim C.S.C., Esteban-Ipac N.A.R., Mantaring J.B.V. 3<sup>rd</sup>, Chan Shih Yen E., Recto M.S.T., Sison O.T., Alejandria M.M. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(1):124–136. <https://doi.org/10.1111/pai.13305>.
  24. Xie C., Li J., Wang K., Li Q., Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13(2):128–134. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.03.001>.
  25. McFarland L.V. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of C. difficile Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2015;4(2):160–178. <https://doi.org/10.3390/antibiotics4020160>.
  26. Hamilton-Miller J.M. The role of probiotics in the treatment and prevention of Helicobacter pylori infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(4):360–366. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(03\)00153-5](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(03)00153-5).
  27. Cruchet S., Furnes R., Maruy A., Hebel E., Palacios J., Medina F. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199–216. <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0124-6>.
  28. Feng J.R., Wang F., Qiu X., McFarland L.V., Chen P.F., Zhou R. et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(10):1199–1208. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2291-6>.
  29. Eslami M., Yousefi B., Kokhaei P., Jazayeri Moghadas A., Sadighi Moghadam B., Arabkari V., Niazi Z. Are probiotics useful for therapy of Helicobacter pylori diseases? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2019;64:99–108. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.02.010>.
  30. Martínez-Martínez M.I., Calabuig-Tolsá R., Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;71:142–149. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.04.004>.
  31. Ortiz-Lucas M., Tobias A., Saz P., Sebastián JJ. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(1):19–36. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082013000100005>.
  32. Шульпекова Ю.О., Курбатова А.А., Седова А.В. Запор функционального происхождения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;5(5):105–112. Режим доступа: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/186/160>.
  33. Shulpekova Yu.O., Kurbatova A.A., Sedova A.V. Functional constipation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;5(5):105–112. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/186/160>.
  34. Sela D.A. Bifidobacterial utilization of human milk oligosaccharides. *Int J Food Microbiol*. 2011;149(1):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.025>.
  35. Chichlowski M., Shah N., Wampler J.L., Wu S.S., Vanderhoof J.A. Bifidobacterium longum Subspecies infantis (B. infantis) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. *Nutrients*. 2020;12(6):1581. <https://doi.org/10.3390/nu12061581>.
  36. Underwood M.A., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2015;77(1–2):229–235. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.156>.
  37. Ganguli K., Walker W.A. Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(Suppl.):S133–138. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318228b799>.
  38. Ritchie M.L., Romanuk T.N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034938>.
  39. Kutylowski J., Yahia N. Types, Frequency, Duration, and Dosage of Probiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants Among Countries. *Adv Neonatal Care*. 2019;19(3):188–197. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000605>.
  40. Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D., Schoenfeld P.S. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):1033–1049; quiz 1050. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277023>.
  41. Schmulson M., Chang L. Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;63(Suppl. 1):S25–S26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04637.x>.
  42. Giannetti E., Staiano A. Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: Clinical Data in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(Suppl. 1):S25–26. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27380595>.
  43. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of Bifidobacterium infantis 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(7):1191–1197. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1292230>.
  44. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B. et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013;4(4):325–339. <https://doi.org/10.4161/gmic.25487>.
  45. Konieczna P., Groeger D., Ziegler M., Frei R., Ferstl R., Shanahan F. et al. Bifidobacterium infantis 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Gut*. 2012;61(3):354–366. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300936>.
  46. Goldstein E.J., Tyrrell K.L., Citron D.M. Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl. 2):S98–S107. <https://doi.org/10.1093/cid/civ072>.
  47. Hill D., Sugrue I., Tobin C., Hill C., Stanton C., Ross R.P. The Lactobacillus casei Group: History and Health Related Applications. *Front Microbiol*. 2018;9:2107. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02107>.
  48. Ashraf R., Shah N.P. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(7):938–956. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.619671>.
  49. Goldstein E.J.C., Johnson S.J., Maziade P.J., Evans C.T., Sniffen J.C., Millette M., McFarland L.V. Probiotics and prevention of Clostridium difficile infection. *Anaerobe*. 2017;45:114–119. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.12.007>.
  50. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4):21. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040021>.
  51. Valdés-Varela L., Gueimonde M., Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of Clostridium difficile Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050:161–176. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-72799-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-72799-8_10).
  52. McFarland L.V., Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2019;27:11–19. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.09.007>.
  53. Ng Q.X., Peters C., Venkatanarayanan N., Goh Y.Y., Ho C.Y.X., Yeo W.S. Use of Lactobacillus spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses*. 2018;114:49–54. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.03.001>.
  54. Amaral M.A., Guedes G.H.B.F., Epifanio M., Wagner M.B., Jones M.H., Mattiello R. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):833–843. <https://doi.org/10.1002/ppul.23643>.
  55. Capurso L. Thirty Years of Lactobacillus rhamnosus GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(1 Suppl.):S1–S41. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001170>.
  56. Wojtyniak K., Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr*. 2017;176(9):1155–1162. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2972-2>.
  57. Hojsak I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:121–137. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-5584-2\\_321](https://doi.org/10.1007/978-94-007-5584-2_321).
  58. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(4):546–561. <https://doi.org/10.1177/2050640615617358>.
  59. Han Y.M., Park J.M., Jeong M., Yoo J.H., Kim W.H., Shin S.R. et al. Dietary, non-microbial intervention to prevent Helicobacter pylori-associated gastric diseases. *Ann Transl Med*. 2015;3(9):122. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.50>.
  60. 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>.
60. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155–168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x>.
  61. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2015;47(1):25–32. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182666fcf>.
  62. Zheng X., Lyu L., Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445–453. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082013000800002>.
  63. Zhu R., Chen K., Zheng Y.-Y., Zhang H.W., Wang J.S. Xia Y.J. et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):18013–18021. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.18013>.
  64. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e111030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111030>.
  65. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–716. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2174>.
  66. Zhang M.-M., Qian Y., Qin Y.-Y., He J., Zhou J.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–4357. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345>.
  67. Arrieta M.C., Bistritz L., Meddings J.B. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006;55(10):1512–1520. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.085373>.
  68. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(11):799–809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>.
  69. Odenwald M.A., Turner J.R. Intestinal permeability defects: Is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1075–1083. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.001>.
  70. Graziani C., Talocco C., De Sire R., Petito V., Lopetuso L.R., Gervasoni J. et al. Intestinal Permeability in Physiological and Pathological Conditions: Major Determinants and Assessment Modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(2):795–810. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201901\\_16894](https://doi.org/10.26355/eurrev_201901_16894).
  71. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>.
  72. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl. 1):55–62. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x>.
  73. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016;1(3):135–145. <https://doi.org/10.1159/000447252>.
  74. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T., Shimada S., Nadatani Y., Nagami Y. et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion*. 2017;95(1):22–28. <https://doi.org/10.1159/000452356>.
  75. Wells J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact*. 2011;10 Suppl. 1 (Suppl. 1):S17. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-S1-S17>.
  76. Cong Y., Feng T., Fujihashi K., Schoeb T.R., Elson C.O. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(46):19256–19261. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812681106>.
  77. Smith P.M., Garrett W.S. The gut microbiota and mucosal T cells. *Front Microbiol*. 2011;2:111. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00111>.
  78. Taverniti V., Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6(3):261–274. <https://doi.org/10.1007/s12265-011-0218-x>.
  79. Калюжин О.В. Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе – *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Медицинский совет*. 2017;9(9):108–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-108-115>.
  80. Kalyuzhin O.V. Probiotic strains of lactobacilli as immunomodulators: in focus – *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Meditsinskiy sovet*. 2017;9(9):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-108-115>.
  81. Abt M.C., Osborne L.C., Monticelli L.A., Doering T.A., Alenghat T., Sonnenberg G.F. et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*. 2012;37(1):158–170. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.04.011>.
  82. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ушакова В.В. Современное состояние проблемы часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007;(2):48–52. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/643>.
  83. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Ushakova V.V. Current status of problem: children with recurrent respiratory infections. *Pediatric Pharmacology*. 2007;(2):48–52. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/643>.
  84. Трухан Д.И., Викторова И.А. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза в аспекте профилактики респираторных инфекций дыхательных путей: возможности *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Consilium Medicum*. 2018;(2):39–44. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018\\_pril/gastro2018\\_2\\_pril/korreksiya-naruseniy-kishechno-gomikrobiotsenoza-v-aspekte-profilaktiki-respiratornykh-infektsiy-d/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018_pril/gastro2018_2_pril/korreksiya-naruseniy-kishechno-gomikrobiotsenoza-v-aspekte-profilaktiki-respiratornykh-infektsiy-d/).
  85. Trukhan D.I., Viktorova I.A. Correction of intestinal microbiocenosis disorders in the aspect of prevention of respiratory infections of the respiratory tract: the possibilities of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Consilium Medicum*. 2018;(2):39–44. (In Russ.) Available at: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018\\_pril/gastro2018\\_2\\_pril/korreksiya-naruseniy-kishechno-gomikrobiotsenoza-v-aspekte-profilaktiki-respiratornykh-infektsiy-d/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018_pril/gastro2018_2_pril/korreksiya-naruseniy-kishechno-gomikrobiotsenoza-v-aspekte-profilaktiki-respiratornykh-infektsiy-d/).
  86. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин 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;(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
  87. 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. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
  88. Князевская Н.П. Иммунотерапия хронических заболеваний легких. *Consilium Medicum*. 2014;(3):42–48. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014\\_3\\_pulmo/immunoterapiya-khronicheskikh-zabolevaniy-legkikh/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_3_pulmo/immunoterapiya-khronicheskikh-zabolevaniy-legkikh/).
  89. Knyazheskaya N.P. Immunotherapy of chronic lung diseases. *Consilium Medicum*. 2014;(3):42–48. (In Russ.) Available at: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014\\_3\\_pulmo/immunoterapiya-khronicheskikh-zabolevaniy-legkikh/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_3_pulmo/immunoterapiya-khronicheskikh-zabolevaniy-legkikh/).
  90. Johnstone J., Meade M., Marshall J., Heyland D.K., Surette M.G., Bowdish D.M. et al. Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PROSPECT: protocol for a feasibility randomized pilot trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2015;1:19. <https://doi.org/10.1186/s40814-015-0013-3>.
  91. van den Broek M.F.L., De Boeck I., Claes I.J.J., Nizet V., Lebeer S. Multifactorial inhibition of lactobacilli against the respiratory tract pathogen *Moraxella catarrhalis*. *Benef Microbes*. 2018;9(3):429–439. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0101>.
  92. Kalima K., Lehtoranta L., He L., Pitkaniemi J., Lundell R., Julkunen I. et al. Probiotics and respiratory and gastrointestinal tract infections in Finnish military conscripts – a randomised placebo-controlled double-blinded study. *Benef Microbes*. 2016;7(4):463–471. <https://doi.org/10.3920/BM2015.0172>.
  93. Tapiovaara L., Kumpu M., Mäkiyuokko H., Waris M., Korpela R., Pitkäranta A., Winther B. Human rhinovirus in experimental infection after peroral *Lactobacillus rhamnosus* GG consumption, a pilot study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(8):848–853. <https://doi.org/10.1002/alf.21748>.
  94. Wang B., Hylwka T., Smieja M., Surette M., Bowdish D.M.E., Loeb M. Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1346–1352. <https://doi.org/10.1111/jgs.15396>.
  95. Laursen R.P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):979–994. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3167-1>.
  96. Youssef M., Ahmed H.Y., Zongo A., Korin A., Zhan F., Hady E. et al. Probiotic Supplements: Their Strategies in the Therapeutic and Prophylactic of Human Life-Threatening Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11290. <https://doi.org/10.3390/ijms222011290>.
  97. Manzoor S., Wani S.M., Ahmad Mir S., Rizwan D. Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. *Nutrition*. 2022;96:111602. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111602>.
  98. Roy K., Agarwal S., Banerjee R., Paul M.K., Purbey PK. COVID-19 and gut immunomodulation. *World J Gastroenterol*. 2021;27(46):7925–7942. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i46.7925>.
  99. Venegas-Borsellino C., Sankararaman S., Roche K., Burns J., Landis R.M. Impact of COVID-19 on the Intestinal Microbiome. *Curr Nutr Rep*. 2021;10(4):300–306. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00375-z>.
  100. Skrajnawska D., Brumer M., Kankowska S., Matysek M., Miazio N., Bobrowska-Korczak B. Covid 19: Diet Composition and Health. *Nutrients*. 2021;13(9):2980. <https://doi.org/10.3390/nu13092980>.
  101. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на неспецифическую профилактику. *Фарматека*. 2021;(10):34–45. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.44-53>.
  102. Trukhan D.I., Davydov E.L. The place and role of a therapist and general practitioner in the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19): an emphasis on non-specific prevention. *Pharmateca*. 2021;(10):34–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.44-53>.
  103. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;(7):21–34. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.700085>.
  104. Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A. Nutraceuticals in prevention, treatment and at the stage of rehabilitation after new coronavirus infection

- (COVID-19). *Clinical Review for General Practice*. 2021;(7):21–34. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.7.00085>.
98. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных симптомов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Новокузнецк; 2022. 234 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48177755>.
  - Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of the main symptoms and syndromes in diseases of the gastrointestinal tract*. Novokuznetsk; 2022. 234 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48177755>.
  99. Jabczyk M., Nowak J., Hudzik B., Zubelewicz-Szkodzińska B. Diet, Probiotics and Their Impact on the Gut Microbiota during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients*. 2021;13(9):3172. <https://doi.org/10.3390/nu13093172>.
  100. Di Renzo L., Gualtieri P., Pivari F., Soldati L., Attinà A., Leggeri C. et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *J Transl Med*. 2020;18(1):415. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02594-4>.
  101. Majewski S., Piotrowski W. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci*. 2015;11(6):1179–1188. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56343>.
  102. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.  
Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
  103. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Роль и место синдрома повышенной эпителиальной проницаемости в развитии сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний: теоретические и практические аспекты применения ребампида. *Фарматека*. 2021;(5):115–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.5.115-126>.  
Trukhan D.I., Ivanova D.S. Role and location of increased epithelial permeability syndrome in the development of cardiovascular and bronchopulmonary diseases: theoretical and practical aspects of application of rebamipide. *Farmateka*. 2021;(5):115–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.5.115-126>.
  104. Khan A.A., Singh H., Bilal M., Ashraf M.T. Microbiota, probiotics and respiratory infections: the three musketeers can tip off potential management of COVID-19. *Am J Transl Res*. 2021;13(10):10977–10993. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34786037>.
  105. Konturek P.C. How does COVID-19 affect intestinal microbiota? *MMW Fortschr Med*. 2021;163(Suppl. 5):17–20. <https://doi.org/10.1007/s15006-021-0200-5>.
  106. Baradaran Ghavami S., Pourhamzeh M., Farmani M., Raftar S.K.A., Shahrokh S., Shpichka A. et al. Cross-talk between immune system and microbiota in COVID-19. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(11):1281–1294. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1991311>.
  107. Xavier-Santos D., Padilha M., Fabiano G.A., Vinderola G., Gomes Cruz A., Sivieri K., Costa Antunes A.E. Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends Food Sci Technol*. 2022;120:174–192. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.12.033>.
  108. Wang H., Wang H., Sun Y., Ren Z., Zhu W., Li A., Cui G. Potential Associations Between Microbiome and COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:785496. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.785496>.
  109. Mirashrafi S., Moravejolahkami A.R., Balouch Zehi Z., Hojjati Kermani M.A., Bahreini-Esfahani N., Haratian M. Et al. The efficacy of probiotics on virus titres and antibody production in virus diseases: A systematic review on recent evidence for COVID-19 treatment. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;46:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.10.016>.
  110. Kasti A.N., Synodinou K.D., Pырousis I.A., Nikolaki M.D., Triantafyllou K.D. Probiotics Regulating Inflammation via NLRP3 Inflammation Modulation: A Potential Therapeutic Approach for COVID-19. *Microorganisms*. 2021;9(11):2376. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112376>.
  111. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol*. 2020;71(3):229–234. <https://doi.org/10.1111/lam.13334>.
  112. Bottari B., Castellone V., Neviani E. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr*. 2021;72(3):293–299. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1807475>.
  113. Parisi G.F., Carota G., Castruccio Castracani C., Spampinato M., Manti S., Papale M. et al. Nutraceuticals in the Prevention of Viral Infections, including COVID-19, among the Pediatric Population: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2465. <https://doi.org/10.3390/ijms22052465>.
  114. Batista K.S., de Albuquerque J.G., Vasconcelos M.H.A., Bezerra M.L.R., da Silva Barbalho M.B., Pinheiro R.O., Aquino J.S. Probiotics and prebiotics: potential prevention and therapeutic target for nutritional management of COVID-19? *Nutr Res Rev*. 2021;1–18. <https://doi.org/10.1017/S0954422421000317>.
  115. Angurana S.K., Bansal A. Probiotics and Coronavirus disease 2019: think about the link. *Br J Nutr*. 2021;126(10):1564–1570. <https://doi.org/10.1017/S000711452000361X>.
  116. Hawrytkowicz V., Lietz-Kijak D., Kaźmierczak-Siedlecka K., Sotek-Pastuszka J., Stachowska L., Folwarski M. et al. Patient Nutrition and Probiotic Therapy in COVID-19: What Do We Know in 2021? *Nutrients*. 2021;13(10):3385. <https://doi.org/10.3390/nu13103385>.
  117. Nayeibi A., Navashenaq J.G., Soleimani D., Nachvak S.M. Probiotic supplementation: A prospective approach in the treatment of COVID-19. *Nutr Health*. 2021;26(01060211049631). <https://doi.org/10.1177/0261060211049631>.
  118. Rozga M., Cheng F.W., Handu D. Effects of Probiotics in Conditions or Infections Similar to COVID-19 on Health Outcomes: An Evidence Analysis Center Scoping Review. *J Acad Nutr Diet*. 2021;121(9):1841–1854. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.07.016>.
  119. Szychowiak P., Villageois-Tran K., Patrier J., Timsit J.F., Ruppé É. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00976-5>.
  120. Serek P., Oleksy-Wawrzyniak M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11359. <https://doi.org/10.3390/ijms222111359>.
  121. Peng J., Zhang M., Yao G., Kwok L.Y., Zhang W. Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. *Front Nutr*. 2021;8:669808. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.669808>.
  122. Nguyen Q.V., Chong L.C., Hor Y.Y., Lew L.C., Rather I.A., Choi S.B. Role of Probiotics in the Management of COVID-19: A Computational Perspective. *Nutrients*. 2022;14(2):274. <https://doi.org/10.3390/nu14020274>.
  123. Ivashkin V., Fomin V., Moiseev S., Brovko M., Maslennikov R., Ulyanin A. et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactisacibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;1–9. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09858-5>.
  124. Gutiérrez-Castrellón P., Gandara-Martí T., Abreu Y., Abreu A.T., Nieto-Rufino C.D., López-Orduña E., Jiménez-Escobar I. et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2018899. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2018899>.
  125. Kageyama Y., Nishizaki Y., Aida K., Yayama K., Ebisui T., Akiyama T., Nakamura T. *Lactobacillus plantarum* induces innate cytokine responses that potentially provide a protective benefit against COVID-19: A single-arm, double-blind, prospective trial combined with an in vitro cytokine response assay. *Exp Ther Med*. 2022;23(1):20. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10942>.
  126. Zhang L., Xu Z., Mak J.W.Y., Chow K.M., Lui G., Li T.C.M. et al. Gut microbiota-derived synbiotic formula (SIM01) as a novel adjuvant therapy for COVID-19: An open-label pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022. <https://doi.org/10.1111/jgh.15796>.
  127. Alharbi K.S., Singh Y., Hassan Almalki W., Rawat S., Afzal O., Alfawaz Altamimi A.S. et al. Gut Microbiota Disruption in COVID-19 or Post-COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre / Probiotics in manipulating microflora. *Chem Biol Interact*. 2022;358:109898. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109898>.
  128. El-Sayed E.M., Ibrahim K.S. Ameliorating effects of probiotics on alterations in iron homeostasis and inflammation in COVID-19. *Mol Biol Rep*. 2022;1–11. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07226-2>.
  129. Rathi A., Jadhav S.B., Shah N. A Randomized Controlled Trial of the Efficacy of Systemic Enzymes and Probiotics in the Resolution of Post-COVID Fatigue. *Medicines (Basel)*. 2021;8(9):47. <https://doi.org/10.3390/medicines8090047>.
  130. Heidari Z., Tajbakhsh A., Gheibihayat S.M., Moattari A., Razban V., Berenjian A. et al. Probiotics/Prebiotics in Viral Respiratory Infections: Implication for Emerging Pathogens. *Recent Pat Biotechnol*. 2021;15(2):112–136. <https://doi.org/10.2174/187220831566210419103742>.

### Информация об авторе:

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)

### Information about the author:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Chair 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)